(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293014 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.11

(22) Дата подачи заявки
2021.04.28

(51) Int. Cl. ***C07D 471/18*** (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 513/18 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ПЕПТИДИЛАРГИНИНДЕИМИНАЗ

(31) **63/018,411; 63/129,430**
(32) **2020.04.30; 2020.12.22**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/029557**
(87) **WO 2021/222353 2021.11.04**

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

(72) Изобретатель:
Каналес Эда И., Чан Вэн К., Дебьен Лоран П., Янса Петр, Лойер-Дрю Дженнифер А., Мартинес Луисрубен П., Перро Стефан, Филлипс Гэри Б., Пён Хён-Чон, Сайто Роланд Д., Санджи Майкл С., Шриер Адам Дж., Шацких Марина Е., Тэйлор Джеймс Г., Трейберг Дженнифер А., Ван Велдхёйзен Джошуа Дж. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к новым соединениям для применения в лечении заболевания, ассоциированного с пептидиларгининдеиминазами (PAD), такими как пептидиларгининдеиминаза типа 4 (PAD4). Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным продуктам для получения таких соединений, способам применения таких соединений и фармацевтическим композициям, содержащим соединения, описанные в данном документе.

202293014 A1

202293014 A1

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ПЕПТИДИЛАРГИНИНДЕИМИНАЗ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/018 411, поданной 30 апреля 2020 г., и предварительной заявке на патент США № 63/129 430, поданной 22 декабря 2020 г.; обе заявки включены в настоящий документ во всей своей полноте для всех целей.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронной форме в формате ASCII и полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Копия указанного перечня в формате ASCII, созданная 5 апреля 2021 г., называется 1304-WO-PCT_SL.txt и имеет размер 785 байт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям для применения в лечении заболевания, ассоциированного с пептидиларгининдеиминазами (PAD). Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным продуктам для получения таких соединений, способам применения таких соединений и фармацевтическим композициям, содержащим соединения, описанные в данном документе.

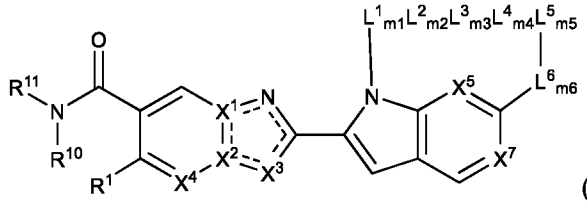
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пептидиларгининдеиминазы катализируют посттрансляционную модификацию пептидиларгинина в пептидилцитруллин. Известно пять изоферментов PAD с 45–58% идентичностью аминокислотной последовательности между изоферментами человека и не менее 70% идентичности между ортологами позвоночных. PAD имеют разнообразное распределение в тканях, различные предполагаемые физиологические функции и ассоциируются с различными патологическими состояниями. Предполагается, что PAD6 является единственной каталитически неактивной PAD и экспрессируется в основном в ооците, яичнике и эмбрионе на ранних стадиях развития; предположительно, она задействована в формировании цитоскелетного слоя ооцита и женской фертильности. PAD1 и PAD3 экспрессируются в эпидермисе и волосяных фолликулах и, как предполагается, задействованы в процессе ороговения эпидермальных тканей, роста волос и поддержания рогового слоя эпидермиса. PAD2 экспрессируется значительно шире и обнаруживается в различных тканях и типах клеток, включая

головной и спинной мозг, скелетные мышцы, гипофиз, селезенку, нейтрофилы и макрофаги. Предполагается, что она задействована в пластичности ЦНС, регуляции транскрипции, передаче сигналов с участием хемокинов и женской репродуктивной функции. Экспрессия PAD4 ограничена клетками миелоидного ростка, в частности: нейтрофилами, эозинофилами и моноцитами/макрофагами. Предполагается, что PAD4 вовлечена в целый ряд функций, включая регуляцию транскрипции, клеточного цикла, апоптоза, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) и онкогенез. Соответственно, существует потребность в ингибиторах PAD, обладающих терапевтическим потенциалом в лечении заболеваний, связанных с патологическими последствиями цитруллинирования и NETоза, включая, например, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, синдром антифосфолипидных антител, васкулит мелких сосудов, колит, тромбоз, атеросклероз, сепсис, диабет и определенные виды рака.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложены макроциклические соединения для ингибирования пептидиларгининдеиминазы типа 4 (PAD4). В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

X^1 и X^2 представляют собой C или N;

X^3 представляет собой N-R^3 или C-R^3; при условии, что два из X^1, X^2 и X^3 представляют собой C; где каждая пунктирная линия представляет собой необязательную связь для удовлетворения требованиям валентности каждого из X^1, X^2 и X^3;

X^4 представляет собой N или C-R^2;

X^5 представляет собой N или CR^6;

X^7 представляет собой N или CR^7;

R^1 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, -$C_{1\text{-}8}$ алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, $C_{3\text{-}6}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^1;

R^2 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^2;

когда X^3 представляет собой N-R^3, R^3 представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; и

когда X^3 представляет собой C-R^3; R^3 представляет собой водород, галоген,-CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; или

когда R^2 представляет собой -C_{1-8} алкил, -OR^{12} или -$N(R^{12})_2$, а R^3 представляет собой C_{1-8} алкил, тогда R^2 и R^3 могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования необязательно замещенного 6–8-членного кольца;

R^6 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^6;

R^7 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^7;

каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

4–10 членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -N(R^8)-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^8)-, -SO-, -SO_2-, -SO_2N(R^8)-,-N(R^8)C(O)O-, -OC(O)O-, -N(R^8)C(O)N(R^8)-, -N(R^8)S(O)$_2$N(R^8)-, -N(R^8)C(N-CN)- -S(O)(NR^8)- или -S(O)(NR^8)N(R^8)-; и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6} взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

R^{10} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10}, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10};

R^{11} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, -C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе для образования 4–12-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–4 Z^{11};

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой оксо, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, -OR^9, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -C(O)N(R^9)$_2$, -N(R^9)$_2$, -N(R^9)$_3^+$, -N(R^9)C(O)R^9, -N(R^9)C(O)OR^9, -N(R^9)C(O)N(R^9)$_2$, -N(R^9)S(O)$_2$(R^9), -

$NR^9S(O)_2N(R^9)_2$, $-NR^9S(O)_2O(R^9)$, $-NS(O)(R^9)_2$, $-OC(O)R^9$, $-OC(O)OR^9$, $-OC(O)N(R^9)_2$, $-Si(R^9)_3$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-SF_5$, $-S(O)(NR^9)R^9$, $-S(NR^9)(NR^9)R^9$, $-S(O)(NR^9)N(R^9)_2$, $-S(O)(NCN)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)S(O)_2R^9$ или $-S(O)_2N(R^9)C(O)R^9$, где каждый из Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_3^+$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$, $-NR^{13}S(O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)_2O(R^{13})$, $-NS(O)(R^{13})_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, $-Si(R^{13})_3$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-SF_5$, $-S(O)(NR^{13})R^{13}$, $-S(NR^{13})(NR^{13})R^{13}$, $-S(O)(NR^{13})N(R^{13})_2$, $-S(O)(NCN)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{13})_2$, $-C(O)N(R^{13})S(O)_2R^{13}$ или $-S(O)_2N(R^{13})C(O)R^{13}$;

каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо выбран из оксо, галогена, -CN, C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, арила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 5–10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_3^+$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)-N(R^{13})_2$ и $-S-R^{13}$; и

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$ галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), $-OC(O)(C_{1-9}$ алкил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-OC(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-OC(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -OC(O)(арил), -OC(O)(гетероарил), -OC(O)(гетероциклил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), $-N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-C(O)(C_{1-9}$

алкил), -C(O)(C_{2-6} алкенил), -C(O)(C_{2-6} алкинил), -C(O)(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)O(C_{1-9} алкил), -C(O)O(C_{2-6} алкенил), -C(O)O(C_{2-6} алкинил), -C(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-9} алкил), -C(O)NH(C_{2-6} алкенил), -C(O)NH(C_{2-6} алкинил), -C(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} алкил), -NHC(O)(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9} алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил из Z^{1b}необязательно замещен одним или более из галогена, $C_{1–9}$ алкила, $C_{1–8}$ галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкила), -NH(C_{3-15} циклоалкила), -NH(C_{1-8} галогеналкила), -NH(арила), -NH(гетороарила), -NH(гетероциклила), -N(C_{1-9} алкила)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкила)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)(арила), -NHC(O)(гетороарила), -NHC(O)(гетероциклила), -NHC(O)O(C_{1-9} алкила), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинила), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)O(арила), -NHC(O)O(гетороарила), -NHC(O)O(гетероциклила), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкила), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкила), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(гетороарила), -S(O)$_2$(гетероциклила), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкила)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкила), -O(C_{1-8} галогеналкила), -O(арил)а, -O(гетороарила), -O(гетероциклила) или -O(C_{1-9} алкила).

В данном документе также предложены соединения из таблиц 1 и 1А или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В данном изобретении предложен способ ингибирования пептидиларгининдеиминазы типа 4 (PAD4), включающий приведение эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера в контакт с клеткой.

В данном изобретении предложен способ ингибирования пептидиларгининдеиминазы типа 4 (PAD4), включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера нуждающемуся в этом пациенту.

В данном изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного пептидиларгининдеиминазой типа 4 (PAD4), включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера нуждающемуся в этом пациенту.

В данном изобретении предложен способ лечения острого лимфоцитарного лейкоза, анкилозирующего спондилита, рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колита, волчанки, системной красной волчанки, кожной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза или язвенного колита, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера нуждающемуся в этом пациенту.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и по меньшей мере одно

дополнительное терапевтическое средство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, подходящее для лечения ревматоидного артрита, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложен набор, включающий соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, этикетку и/или инструкции по применению соединения для лечения ревматоидного артрита или заболевания или состояния, опосредованного пептидиларгининдеиминазой типа 4 (PAD4).

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, для применения в терапии.

В другом варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер для применения при производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита или заболевания или состояния, опосредованного пептидиларгининдеиминазой типа 4 (PAD4).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Следует отметить, что употребление в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает в себя отсылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное. Так, например, отсылка на «соединение» включает множество таких соединений, а отсылка на «анализ» включает отсылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам

в данной области техники, и так далее.

Тире («–»), которое не стоит между двумя буквами или символами, используют для указания точки прикрепления заместителя. Например, $–C(O)NH_2$ присоединяется через атом углерода. Тире в начале или конце химической группы ставят в целях удобства; химические группы можно изображать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Если того не требуют химические свойства или структура, направленность не указывается и не подразумевается порядком, в котором написана или названа химическая группа.

Волнистая линия на химической группе, как показано ниже, например,  обозначает точку присоединения, т. е. показывает разорванную связь, с помощью которой группа соединена с другой описанной группой.

Префикс $C_{u–v}$ указывает на то, что следующая за ним группа имеет от u до v атомов углерода. Например, термин «$C_{1–6}$ алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

Ссылка на «около» в отношении значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. В определенных вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество ±10%. В других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество ±5%. В определенных других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество ±1%. Кроме того, термин «около X» включает описание X. Кроме того, употребляемые в данном документе формы единственного числа включают в себя отсылки на формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Так, например, отсылка на «соединение» включает множество таких соединений, а отсылка на «анализ» включает отсылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте данного документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C_{1-20} алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C_{1-12} алкил), от 1 до 10 атомов углерода (т. е. C_{1-10} алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C_{1-8} алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C_{1-6} алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C_{1-4} алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное количество атомов

углерода, называется химическим наименованием или идентифицируется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие это количество атомов углерода; так, например, термин «бутил» включает н-бутил (т. е. $–(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т. е. $–CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т. е. $–CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т. е. $–C(CH_3)_3$); а термин «пропил» включает н-пропил (т. е. $–(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т. е. $–CH(CH_3)_2$).

Термин «алкенил» относится к любой группе, полученной из прямого или разветвленного углеводорода с по меньшей мере одной двойной углерод-углеродной связью. Если не указано иное, алкенильные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2-20} алкенил), от 2 до 12 атомов углерода (т. е. C_{2-12} алкенил), от 2 до 10 атомов углерода (т. е. C_{2-10} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2-8} алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2-6} алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C_{2-4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

Термин «алкинил» относится к любой группе, полученной из прямого или разветвленного углеводорода с по меньшей мере одной тройной углерод-углеродной связью. Если не указано иное, алкинильные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2-20} алкинил), от 2 до 12 атомов углерода (т. е. C_{2-12} алкинил), от 2 до 10 атомов углерода (т. е. C_{2-10} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2-8} алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2-6} алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C_{2-4} алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил (-C≡C-), пропаргил ($-CH_2C≡C-$), (*E*)-пент-3-ен-1-инил и т. п.

В контексте данного документа термин «арил» относится к одному полностью углеродному ароматическому кольцу или множественной конденсированной полностью углеродной кольцевой системе, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в определенных вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-20} арил), от 6 до 14 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-14} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-10} арил). Арил также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), имеющие около 9–20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, а другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т. е. карбоцикл). Такие множественные

конденсированные кольцевые системы необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами на любой части карбоцикла множественной конденсированной кольцевой системы. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилом в соответствии с приведенным ниже определением. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, то полученная кольцевая система является гетероарильной. Следует также понимать, что когда есть отсылка на арил с определенным диапазоном числа атомов (например, C_{6-10} арил), диапазон числа атомов относится ко всем атомам арила в кольце. Например, 6-членный арил может включать фенил, 10-членный арил будет включать нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из аценафтилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, циклопентадиенил-аниона, нафталина, флуорантена, флуорена, индана, перилена, феналена, фенантрена, пирена и т. п. Неограничивающие примеры арильных групп включают, но не ограничиваются этим, фенил, инденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил и т. п.

Термин «циклоалкил» относится к одному насыщенному или частично ненасыщенному полностью углеродному кольцу, имеющему от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е., C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 14 атомов углерода в кольце (т. е., C_{3-14} циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-8} циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-6} циклоалкил).
В контексте данного документа термин «циклоалкенил» относится к неароматической карбоциклической (частично насыщенной циклической алкильной) группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь. Соответственно, циклоалкил включает мультициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, имеющие около 6–12 кольцевых атомов углерода, такие как бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.1.1]гексан), бицикло[1.1.1]пентан и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы, содержащие до около 20 кольцевых атомов углерода). Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это позволяет валентность. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, спиро[3.3]гептан и 1-циклогекс-3-енил.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, брому и йоду.

Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе в соответствии с приведенным в данном документе определением, в которой один или более атомов водорода (например, 1–5 или 1–3) замещены галогеном. Примеры включают, но не ограничиваются ими,–CH_2Cl, –CH_2F, –CH_2Br, –CFClBr, –CH_2CH_2Cl, –CH_2CH_2F, –CF_3, –CH_2CF_3, –CH_2CCl_3 и т.п., а также алкильные группы, такие как перфторалкил, в которых все атомы водорода замещены атомами фтора.

Термин «гетероалкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов углерода (и любых ассоциированных атомов водорода) независимо замещен одним и тем же или разными гетероатомами или гетероатомной группой. Гетероатомы включают, но не ограничиваются ими, N, P, O, S и т. д. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, -NR-, -O-, -S-, -PH-, -$P(O)_2$-, -S(O)-, -$S(O)_2$- и т. п., где R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или циклогетероалкил. Гетероалкильные группы включают, но не ограничиваются ими,-OCH_3, -CH_2OCH_3, -SCH_3, -CH_2SCH_3, -$NRCH_3$, -CH_2NRCH_3, -CH_2OH и т. п., где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил. В контексте данного документа гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

Термин «гетероарил» относится к монорадикальной или дирадикальной ароматической группе, имеющей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин включает конденсированные кольцевые системы, в которых одно или более (например, одно, два или три) конденсированных колец является/являются полностью или частично ненасыщенными. В контексте данного документа гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12} гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-8} гетероарил); и от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из акридина, бензимидазола, бензотиофена, бензофурана, бензоксазола, бензотиазола, карбазола, карболина, циннолина, фурана, имидазола, имидазопиридина, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена,

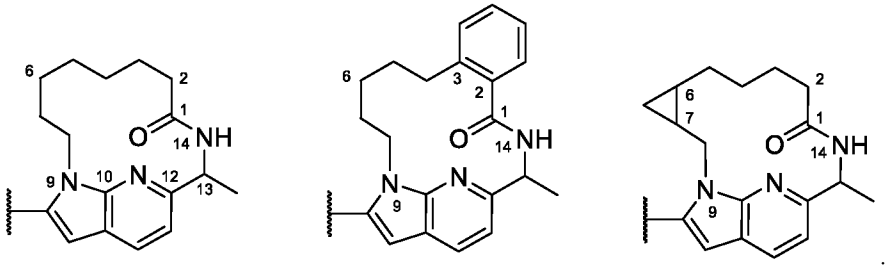
изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиразина, пиразола, пиридазина, пиридина, пиридона, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и т. п.

Термин «гетероциклил» относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, которые независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т. е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спирокольцами. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом независимо от присоединения (т. е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин «гетероциклил» должен включать любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, причем кольцо может быть конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом независимо от присоединения к остальной части молекулы. В контексте данного документа гетероциклил имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце, от 2 до 12 атомов углерода в кольце, от 2 до 10 атомов углерода в кольце, от 2 до 8 атомов углерода в кольце, от 3 до 12 атомов углерода в кольце, от 3 до 8 атомов углерода в кольце или от 3 до 6 атомов углерода в кольце; и имеет от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранные из азота, серы или кислорода. Гетероциклил может содержать одну или более оксо- и/или тиоксогрупп. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из азетидина, азиридина, имидазолидина, морфолина, оксирана (эпоксида), оксетана, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пиперидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, дигидропиридина, тетрагидропиридина, тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида, хинуклидина, N-бромпирролидина, N-хлорпиперидина и т. п. Гетероциклы включают спироциклы, такие как, например, аза- или оксо-спирогептаны. В контексте данного документа термин «мостиковый гетероциклил» относится к циклическому фрагменту из 4–10 членов, соединенному на двух несмежных атомах гетероциклила с одним или более (например, 1 или 2)

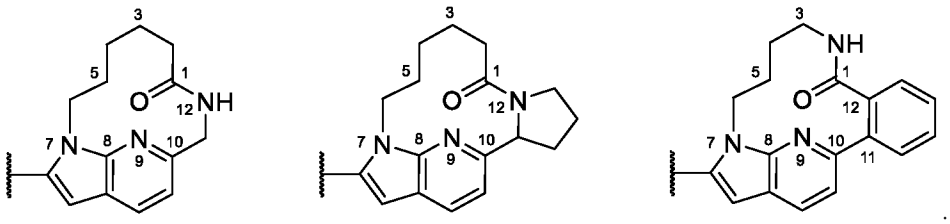
циклическими фрагменнтами, имеющими по меньшей мере один гетероатом, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В контексте данного документа мостиковый гетероциклил включает бициклические и трициклические кольцевые системы. Неограничивающие примеры мостикового гетероциклила включают 8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил, 2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил, 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил и 7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил. Термин «спирогетероциклил», также используемый в настоящем документе, относится к кольцевой системе, в которой гетероциклил из 3–10 членов имеет одно или более дополнительных колец, причем одно или более дополнительных колец представляют собой циклоалкил из 3–10 членов или гетероциклил из 3–10 членов, при этом один атом одного или более дополнительных колец также представляет собой атом гетероциклила из 3–10 членов. Примеры спирогетероциклильных колец включают бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, где гетероциклил может быть связан посредством любого кольца конденсированной системы. Дополнительные примеры включают дигидрохинолины, например, 3,4-дигидрохинолин, дигидроизохинолины, например, 1,2-дигидроизохинолин, дигидроимидазол, тетрагидроимидазол и др, индолин, изоиндолин, изоиндолоны (например, изоиндолин-1-он), изатин, дигидрофталазин, хинолинон, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он и т. п. Дополнительные примеры гетероциклов включают 2-азабицикло[2.2.1]гептан, 8-азабицикло[3.2.1]октан, 3-азабицикло[4.1.0]гептан, октагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин, гексагидропиридазин, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептанил, 3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонанил, 7-азабицикло[2.2.1]гептан, 2-азабицикло[2.2.2]октан, 6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан, и гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазинил, например, где гетероциклил может быть связан посредством любого кольца конденсированной системы.

в контексте данного документа термин «макроциклическое кольцо» относится к кольцу, имеющему по меньшей мере 11 кольцевых атомов в пределах одного моноциклического кольца. Макроциклическое кольцо может быть моноциклическим или полициклическим, включая мостиковые, конденсированные и спирокольца, но не ограничиваясь ими, при условии, что кольцевая система включает по меньшей мере одно

моноциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере 11 кольцевых атомов. Число членов или атомов в макроциклическом кольце определяется путем подсчета общего числа членов кольца по кратчайшему пути вокруг макроцикла. В некоторых вариантах осуществления макроциклическое кольцо представляет собой 12–20-членное кольцо, 12–19-членное кольцо, 13–19-членное кольцо, 12–18-членное кольцо, 12–16-членное кольцо, 14–20-членное кольцо, 14–19-членное кольцо, 14–18-членное кольцо, 14–16-членное кольцо, 20–членное кольцо, 19-членное кольцо, 18-членное кольцо, 17-членное кольцо, 16-членное кольцо, 15-членное кольцо, 14-членное кольцо, 13-членное кольцо или 12-членное кольцо. Примеры 14-членного макроциклического кольца включают, например:



Примеры 12-членного макроциклического кольца включают, например:



Термин «мостиковый» относится к конденсации колец, где несмежные атомы на кольце соединены двухвалентным заместителем, таким как алкиленовая или гетероалкиленовая группа или один гетероатом. Примерами мостиковых кольцевых систем являются хинуклидинил и адамантил.

Термин «спиро» относится к кольцевому заместителю, который соединен посредством двух связей на одном и том же атоме углерода. Примеры спирогрупп включают 1,1-диэтилциклопентан, диметил-диоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где циклопентан и пиперидин, соответственно, являются спирозаместителями. Когда заместители, связанные с одним и тем же атомом, соединяются вместе (например, две группы Z^8 соединяются вместе), они могут быть взяты из одной и той же точки присоединения для образования спирокольца.

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

Термин «оксо» относится к =O или $-O^-$. Термины «гидроксил» и «гидрокси» используются взаимозаменяемо и относятся к –OH. При наличии таутомерных форм соединения гидроксильные и оксо-группы являются взаимозаменяемыми.

Следует понимать, что могут быть использованы комбинации химических групп, которые будут понятны специалистам в данной области техники. Например, «гидроксиалкильная» группа относится к гидроксильной группе, присоединенной к алкильной группе. Можно легко предусмотреть большое количество таких комбинаций. Дополнительные примеры комбинаций заместителей, используемых в данном документе, включают: C_{1-6} алкиламиокарбонил (например, $CH_3CH_2NHC(O)$-), C_{1-6} алкоксикарбонил (например, CH_3-O-C(O)-), 5–7-членный гетероциклил-C_{1-6} алкил (например, пиперазинил-CH_2-), C_{1-6} алкилсульфонил-5–7-членный гетероциклил (например, $CH_3S(O)_2$-морфолинил), 5–7-членный гетероциклил C_{1-6} алкокси, 5–7-членный гетероциклилокси, (4–7-членный гетероциклил)-4–7-членный гетероциклил (например, оксетанил-пирролидинил-), C_{3-6} циклоалкиламинокарбонил (например, циклопропил-NH-C(O)-), 5–7-членный гетероциклил-C_{2-6} алкинил (например, N-пиперазинил-$CH_2C{\equiv}CCH_2$-) и C_{6-10} ариламинокарбонил (например, фенил-NH-C(O)-).

Можно использовать определенные общепринятые альтернативные химические наименования. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., также может называться «алкиленовой»группой или «алкиленильной» группой, «ариленовой» или «ариленильной» группой соответственно. Суффикс «ен» часто используется для обозначения группы, которая имеет две точки присоединения к другим группам с одинарной связью. Например, метилен относится к -CH_2-. Аналогично, алкилен, алкенилен, алкинилен, циклоалкилен, гетероциклен, арилен и гетероарилен относятся к соответствующим алкильным, алкенильным, алкинильным, циклоалкильным, гетероциклильным, арильным и гетероарильным группам в соответствии с приведенным в данном документе определением, имеющим две точки присоединения к другим группам с одинарной связью. Кроме того, если явно не указано иное, когда комбинации групп называются в данном документе одним фрагментом, *например,* арилалкил, упоминаемая последней группа содержит атом, посредством которого фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

Описанные в данном документе соединения включают изомеры, стереоизомеры и т. п. В контексте данного документа термин «изомеры» относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются

расположением и конфигурацией атомов. Также, в контексте данного документа, термин «стереоизомер» относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для указанного соединения, раскрытого в данном документе, и включает геометрические изомеры. Понятно, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Следовательно, соединение, раскрытое в данном документе включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения.

«Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, зеркальные отображения которых не могут совмещаться друг с другом. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой «рацемическую» смесь.

Данный термин используется для обозначения рацемической смеси там, где это необходимо. «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два стереоцентра, но не являются зеркальными отображениями друг друга.

Абсолютная стереохимия определяется в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть указана с помощью R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (правовращающего или левовращающего), в которое они вращают плоско поляризованный свет на длине волны линии D натрия. Определенные из описанных в данном документе соединений содержат один или более асимметричных центров и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Подразумевается, что настоящее раскрытие включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E или Z конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель циклоалкила может иметь цис- или транс-конфигурацию. Подразумевается также, что включены все таутомерные формы. В той степени, в которой соединения, описанные в данном документе, представлены как имеющие определенную стереохимию, специалистам в данной области техники будет понятно, что такие соединения могут содержать некоторые обнаруживаемые или необнаруживаемые уровни соединений, имеющих ту же самую структуру, но другую стереохимию.

Термины «IC_{95}» или «EC_{95}» относятся к ингибирующей концентрации, необходимой для достижения 95% от максимального желаемого эффекта, который во многих случаях в данном документе представляет собой ингибирование фермента PAD4.

Термины «IC_{50}» или «EC_{50}» относятся к ингибирующей концентрации, необходимой для достижения 50% от максимального желаемого эффекта, который во многих случаях в данном документе представляет собой ингибирование фермента PAD4.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые используют для получения фармацевтической композиции, приемлемой для ветеринарии или фармацевтического применения для человека.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» включает, помимо прочего, любой адъювант, носитель, эксципиент, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как приемлемый для использования на людях или домашних животных.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает (или может быть преобразована в форму, обладающую) желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензенсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, триметилуксусная кислота и т. п., и соли, образованные при замещении протона кислоты, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и т. п. Также

в данное определение включены соли аммония и замещенные или кватернизированные соли аммония. Репрезентативные не ограничивающие списки фармацевтически приемлемых солей могут быть найдены в публикациях S. M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977) и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), на стр. 732, таблица 38-5, обе из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Соединения, раскрытые в данном документе, включают меченные изотопами соединения, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры и их солевые формы.

Кроме того, предложены соединения, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть замещены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть применимы для увеличения периода полужизни соединений при введении млекопитающему. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,» Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, используя исходные материалы, в которых один или более атомов водорода были замещены дейтерием.

Любая приведенная в данном документе формула или структура, включая формулу (I), или любая формула, раскрытая в данном документе, предназначена для представления немеченых форм, а также меченых изотопами форм соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, изображенные в формулах, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов замещены изотопом с выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут входить в состав рассматриваемых в описании соединений, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, без ограничений, ^{2}H (дейтерий, D), ^{3}H (тритий), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl и ^{125}I. Различные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, входят в объем настоящего изобретения. Такие меченные изотопами соединения могут быть использованы для исследований метаболизма, кинетики реакций, методик обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ

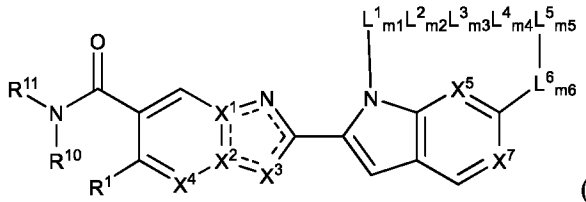
распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при лечении пациентов. Такие меченные изотопами аналоги соединений по настоящему изобретению также могут быть применимы для лечения заболеваний, описанных в данном документе, поскольку они могут обеспечивать улучшенные фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства по сравнению с немечеными формами тех же соединений. Такие выровненные изотопным методом формы или аналоги соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Специалист в данной области техники может приготовить и применять такие меченные изотопами формы, соблюдая процедуры для мечения изотопами соединений или аспектов соединений, чтобы получить меченные изотопами или радиоактивными веществами аналоги соединений, раскрытых в данном документе.

В настоящем изобретении также предложены пролекарства соединений, раскрытых в данном документе. «Пролекарство» определяется в фармацевтической области как биологически неактивное производное лекарственного средства, которое при введении в организм человека превращается в биологически активный исходный препарат в соответствии с определенным химическим или ферментативным путем.

Соединения

В данном документе предложены соединения, которые функционируют как ингибиторы пептидиларгининдеиминазы типа 4 (PAD4), способы применения таких соединений и композиции, содержащие такие соединения, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными средствами или видами терапии. Во всех вариантах осуществления, описанных в данном документе, где группа или переменная встречается более одного раза, подразумевается, что группа или переменная независимо выбрана из следующего списка. Все варианты осуществления, относящиеся к соединениям, также включают любую его соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство, меченную изотопом форму соединения, сольват, гидрат или таутомер. Кроме того, предполагается, что макроциклический фрагмент соединений, раскрытых в данном документе, обеспечивает повышенную эффективность в качестве ингибиторов пептидиларгининдеиминазы типа 4 (PAD4).

Предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

X^1 и X^2 представляют собой C или N;

X^3 представляет собой N-R^3 или C-R^3; при условии, что два из X^1, X^2 и X^3 представляют собой C; где каждая пунктирная линия представляет собой необязательную связь для удовлетворения требованиям валентности каждого из X^1, X^2 и X^3;

X^4 представляет собой N или C-R^2;

X^5 представляет собой N или CR^6;

X^7 представляет собой N или CR^7;

R^1 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -N(R^{12})$_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^1;

R^2 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -N(R^{12})$_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^2;

когда X^3 представляет собой N-R^3, R^3 представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; и

когда X^3 представляет собой C-R^3; R^3 представляет собой водород, галоген,-CN, -OR^{12}, -N(R^{12})$_2$, -SR^{12}, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; или

когда R^2 представляет собой -C_{1-8} алкил, -OR^{12} или -$N(R^{12})_2$, а R^3 представляет собой C_{1-8} алкил, тогда R^2 и R^3 могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования необязательно замещенного 6–8-членного кольца;

R^6 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^6;

R^7 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^7;

каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

4–10 членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -$N(R^8)$-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)$N(R^8)$-, -SO-, -SO_2-, -$SO_2N(R^8)$-,-$N(R^8)$C(O)O-, -OC(O)O-, -$N(R^8)$C(O)$N(R^8)$-, -$N(R^8)S(O)_2N(R^8)$-, -$N(R^8)$C(N-CN)-, -S(O)(NR^8)- или -S(O)$(NR^8)N(R^8)$-; каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 могут быть одинаковыми или различными; и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1; каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 могут быть одинаковыми или различными;

при условии, что $L^1{}_{m1}$, $L^2{}_{m2}$, $L^3{}_{m3}$, $L^4{}_{m4}$, $L^5{}_{m5}$ и $L^6{}_{m6}$ взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-}

$_{10}$ арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}; каждый из R^8 и R^9 могут быть одинаковыми или различными;

R^{10} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10}, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10};

R^{11} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, -C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе для образования 4–12-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–4 Z^{11};

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}; каждый из R^{12} и R^{13} могут быть одинаковыми или различными;

каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой оксо, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, -OR^9, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^9$, -$C(O)N(R^9)_2$, -$N(R^9)_2$, -$N(R^9)_3^+$, -$N(R^9)C(O)R^9$, -$N(R^9)C(O)OR^9$, -$N(R^9)C(O)N(R^9)_2$, -$N(R^9)S(O)_2(R^9)$, -$NR^9S(O)_2N(R^9)_2$, -$NR^9S(O)_2O(R^9)$, -$NS(O)(R^9)_2$, -$OC(O)R^9$, -$OC(O)OR^9$, -$OC(O)N(R^9)_2$, -$Si(R^9)_3$, -SR^9, -$S(O)R^9$, -SF_5, -$S(O)(NR^9)R^9$, -$S(NR^9)(NR^9)R^9$, -$S(O)(NR^9)N(R^9)_2$, -$S(O)(NCN)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^9)_2$, -$C(O)N(R^9)S(O)_2R^9$ или -$S(O)_2N(R^9)C(O)R^9$, где каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо необязательно замещен 1–3 Z^{1a}; каждый Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 могут быть одинаковыми или различными;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, -OR^{13}, -$C(O)R^{13}$, -$C(O)OR^{13}$, -$C(O)N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -

$N(R^{13})_3^+$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$, $-NR^{13}S(O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)_2O(R^{13})$, $-NS(O)(R^{13})_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, $-Si(R^{13})_3$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-SF_5$, $-S(O)(NR^{13})R^{13}$, $-S(NR^{13})(NR^{13})R^{13}$, $-S(O)(NR^{13})N(R^{13})_2$, $-S(O)(NCN)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{13})_2$, $-C(O)N(R^{13})S(O)_2R^{13}$ или $-S(O)_2N(R^{13})C(O)R^{13}$;

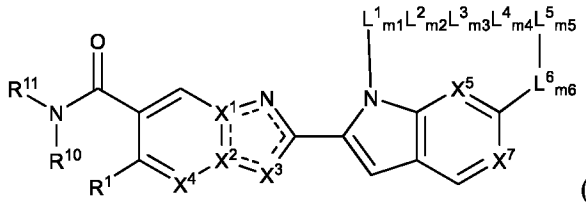
каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо выбран из оксо, галогена, -CN, C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, арила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 5–10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_3^+$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)-N(R^{13})_2$ и $-S-R^{13}$; каждый Z^{10} и Z^{11} могут быть одинаковыми или различными; и

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$ галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), $-OC(O)(C_{1-9}$ алкил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-OC(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-OC(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -OC(O)(арил), -OC(O)(гетероарил), -OC(O)(гетероциклил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), $-N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-C(O)(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), $-C(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -

NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9} алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил из Z^{1b}необязательно замещен одним или более из галогена, $C_{1–9}$ алкила, $C_{1–8}$ галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкила), -NH(C_{3-15} циклоалкила), -NH(C_{1-8} галогеналкила), -NH(арила), -NH(гетороарила), -NH(гетероциклила), -N(C_{1-9} алкила)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкила)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)(арила), -NHC(O)(гетороарила), -NHC(O)(гетероциклила), -NHC(O)O(C_{1-9} алкила), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинила), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)O(арила), -NHC(O)O(гетороарила), -NHC(O)O(гетероциклила), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкила), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкила), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(гетороарила), -S(O)$_2$(гетероциклила), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкила)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкила), -O(C_{1-8} галогеналкила), -O(арил)а, -O(гетороарила), -O(гетероциклила) или -O(C_{1-9} алкила).

Также предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

X^1 и X^2 представляют собой C или N;

X^3 представляет собой N-R^3 или C-R^3; при условии, что два из X^1, X^2 и X^3 представляют собой C; где каждая пунктирная линия представляет собой необязательную связь для удовлетворения требованиям валентности каждого из X^1, X^2 и X^3;

X^4 представляет собой N или C-R^2;

X^5 представляет собой N или CR^6;

X^7 представляет собой N или CR^7;

R^1 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^1;

R^2 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^2;

когда X^3 представляет собой N-R^3, R^3 представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; и

когда X^3 представляет собой C-R^3; R^3 представляет собой водород, галоген,-CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; или

когда R^2 представляет собой -C_{1-8} алкил, -OR^{12} или $N(R^{12})_2$, а R^3 представляет собой C_{1-8} алкил, тогда R^2 и R^3 могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования необязательно замещенного 6–8-членного кольца;

R^6 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^6;

R^7 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^7;

каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

4–10 членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -$N(R^8)$-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)$N(R^8)$-, -SO-, -SO_2-, -$SO_2N(R^8)$-,-$N(R^8)C(O)O$-, -OC(O)O-, -$N(R^8)C(O)N(R^8)$-, -$N(R^8)S(O)_2N(R^8)$-, -$N(R^8)C$(N-CN)- -S(O)(NR^8)- или -S(O)$(NR^8)N(R^8)$-; и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что $L^1{}_{m1}$, $L^2{}_{m2}$, $L^3{}_{m3}$, $L^4{}_{m4}$, $L^5{}_{m5}$ и $L^6{}_{m6}$ взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

R^{10} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10}, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10};

R^{11} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, -C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе для образования 4–12-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–4 Z^{11};

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно

замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой оксо, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, -OR^9, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^9$, -$C(O)N(R^9)_2$, -$N(R^9)_2$, -$N(R^9)_3^+$, -$N(R^9)C(O)R^9$, -$N(R^9)C(O)OR^9$, -$N(R^9)C(O)N(R^9)_2$, -$N(R^9)S(O)_2(R^9)$, -$NR^9S(O)_2N(R^9)_2$, -$NR^9S(O)_2O(R^9)$, -$NS(O)(R^9)_2$, -$OC(O)R^9$, -$OC(O)OR^9$, -$OC(O)N(R^9)_2$, -$Si(R^9)_3$, -SR^9, -$S(O)R^9$, -SF_5, -$S(O)(NR^9)R^9$, -$S(NR^9)(NR^9)R^9$, -$S(O)(NR^9)N(R^9)_2$, -$S(O)(NCN)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^9)_2$, -$C(O)N(R^9)S(O)_2R^9$ или -$S(O)_2N(R^9)C(O)R^9$, где каждый из Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, -OR^{13}, -$C(O)R^{13}$, -$C(O)OR^{13}$, -$C(O)N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_3^+$, -$N(R^{13})C(O)R^{13}$, -$N(R^{13})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$, -$NR^{13}S(O)_2N(R^{13})_2$, -$NR^{13}S(O)_2O(R^{13})$, -$NS(O)(R^{13})_2$, -$OC(O)R^{13}$, -$OC(O)OR^{13}$, -$OC(O)N(R^{13})_2$, -$Si(R^{13})_3$, -SR^{13}, -$S(O)R^{13}$, -SF_5, -$S(O)(NR^{13})R^{13}$, -$S(NR^{13})(NR^{13})R^{13}$, -$S(O)(NR^{13})N(R^{13})_2$, -$S(O)(NCN)R^{13}$, -$S(O)_2R^{13}$, -$S(O)_2N(R^{13})_2$, -$C(O)N(R^{13})S(O)_2R^{13}$ или -$S(O)_2N(R^{13})C(O)R^{13}$;

каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо выбран из оксо, галогена, -CN, C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, арила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 5–10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, -OR^{13}, -$C(O)R^{13}$, -$C(O)OR^{13}$, -$C(O)N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_3^+$, -$N(R^{13})C(O)R^{13}$, -$N(R^{13})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, -$OC(O)R^{13}$, -$OC(O)OR^{13}$, -$OC(O)N(R^{13})_2$ и -S-R^{13}; и

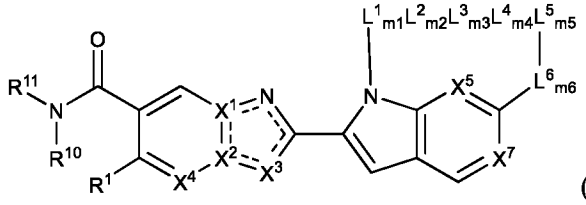
каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O(C_{1-9} алкил), -O(C_{2-6} алкенил), -O(C_{2-6} алкинил), -O(C_{3-15}

циклоалкил), -O(C_{1-8} галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), -OC(O)(C_{1-9} алкил), -OC(O)(C_{2-6} алкенил), -OC(O)(C_{2-6} алкенил), -OC(O)(C_{2-6} алкинил), -OC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -OC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -OC(O)(арил), -OC(O)(гетероарил), -OC(O)(гетероциклил), $-NH_2$, -NH(C_{1-9} алкил), -NH(C_{2-6} алкенил), -NH(C_{2-6} алкинил), -NH(C_{3-15} циклоалкил), -NH(C_{1-8} галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), -N(C_{1-9} алкил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, -N(C_{1-9} алкил)(C_{3-15} циклоалкил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{2-6} алкенил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{2-6} алкинил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{3-15} циклоалкил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{1-8} галогеналкил), -N(C_{1-9} алкил)(арил), -N(C_{1-9} алкил)(гетероарил), -N(C_{1-9} алкил)(гетероциклил), -C(O)(C_{1-9} алкил), -C(O)(C_{2-6} алкенил), -C(O)(C_{2-6} алкинил), -C(O)(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)O(C_{1-9} алкил), -C(O)O(C_{2-6} алкенил), -C(O)O(C_{2-6} алкинил), -C(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_{1-9} алкил), -C(O)NH(C_{2-6} алкенил), -C(O)NH(C_{2-6} алкинил), -C(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} алкил), -NHC(O)(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9} алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил из Z^{1b}необязательно замещен одним или более из галогена, $C_{1–9}$ алкила, $C_{1–8}$ галогеналкила, -

OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкила), -NH(C_{3-15} циклоалкила), -NH(C_{1-8} галогеналкила), -NH(арила), -NH(гетероарила), -NH(гетероциклила), -N(C_{1-9} алкила)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкила)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)(арила), -NHC(O)(гетероарила), -NHC(O)(гетероциклила), -NHC(O)O(C_{1-9} алкила), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинила), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)O(арила), -NHC(O)O(гетероарила), -NHC(O)O(гетероциклила), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкила), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкила), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(гетероарила), -S(O)$_2$(гетероциклила), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкила)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкила), -O(C_{1-8} галогеналкила), -O(арил)а, -O(гетероарила), -O(гетероциклила) или -O(C_{1-9} алкила).

Предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

X^1 и X^2 представляют собой C или N;

X^3 представляет собой N-R^3 или C-R^3; при условии, что два из X^1, X^2 и X^3 представляют собой C; где каждая пунктирная линия представляет собой необязательную связь для удовлетворения требованиям валентности каждого из X^1, X^2 и X^3;

X^4 представляет собой N или C-R^2;

X^5 представляет собой N или CR^6;

X^7 представляет собой N или CR^7;

R^1 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -N(R^{12})$_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^1;

R^2 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -N(R^{12})$_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^2;

когда X^3 представляет собой N-R^3, R^3 представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10}

алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; и

когда X^3 представляет собой C-R^3; R^3 представляет собой водород, галоген,-CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; или

когда R^2 представляет собой -C_{1-8} алкил, -OR^{12} или $N(R^{12})_2$, а R^3 представляет собой C_{1-8} алкил, тогда R^2 и R^3 могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования необязательно замещенного 6–8-членного кольца;

R^6 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^6;

R^7 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^7;

каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

4–10 членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -$N(R^8)$-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)$N(R^8)$-, -SO-, -SO_2-, -$SO_2N(R^8)$-,-$N(R^8)C(O)O$-, -OC(O)O-, -$N(R^8)C(O)N(R^8)$-, -$N(R^8)S(O)_2N(R^8)$-, -$N(R^8)C(N\text{-}CN)$- -$S(O)(NR^8)$- или -$S(O)(NR^8)N(R^8)$-; и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6} взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

R^{10} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10}, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10};

R^{11} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, -C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе для образования 4–12-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–4 Z^{11};

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой оксо, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, -OR^9, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^9$, -$C(O)N(R^9)_2$, -$N(R^9)_2$, -$N(R^9)_3^+$, -$N(R^9)C(O)R^9$, -$N(R^9)C(O)OR^9$, -$N(R^9)C(O)N(R^9)_2$, -$N(R^9)S(O)_2(R^9)$, -$NR^9S(O)_2N(R^9)_2$, -$NR^9S(O)_2O(R^9)$, -$NS(O)(R^9)_2$, -$OC(O)R^9$, -$OC(O)OR^9$, -$OC(O)N(R^9)_2$, -$Si(R^9)_3$, -SR^9, -$S(O)R^9$, -SF_5, -$S(O)(NR^9)R^9$, -$S(NR^9)(NR^9)R^9$, -$S(O)(NR^9)N(R^9)_2$, -$S(O)(NCN)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^9)_2$, -$C(O)N(R^9)S(O)_2R^9$ или -$S(O)_2N(R^9)C(O)R^9$,

каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо выбран из оксо, галогена, -CN, C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, арила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 5–10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, -OR^{13}, -$C(O)R^{13}$, -$C(O)OR^{13}$, -$C(O)N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_3^+$, -$N(R^{13})C(O)R^{13}$, -$N(R^{13})C(O)OR^{13}$, -$N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, -$OC(O)R^{13}$, -$OC(O)OR^{13}$, -$OC(O)$-$N(R^{13})_2$ и -S-R^{13};

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O(C_{1-9} алкил), -O(C_{2-6} алкенил), -O(C_{2-6} алкинил), -O(C_{3-15} циклоалкил), -O(C_{1-8} галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), -OC(O)(C_{1-9} алкил), -OC(O)(C_{2-6} алкенил), -OC(O)(C_{2-6} алкенил), -OC(O)(C_{2-6} алкинил), -OC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -OC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -OC(O)(арил), -OC(O)(гетероарил), -OC(O)(гетероциклил), -NH_2, -NH(C_{1-9} алкил), -NH(C_{2-6} алкенил), -NH(C_{2-6} алкинил), -NH(C_{3-15} циклоалкил), -NH(C_{1-8} галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), -N(C_{1-9} алкил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, -N(C_{1-9} алкил)(C_{3-15} циклоалкил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{2-6} алкенил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{2-6} алкинил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{3-15} циклоалкил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{1-8} галогеналкил), -N(C_{1-9} алкил)(арил), -N(C_{1-9} алкил)(гетероарил), -N(C_{1-9} алкил)(гетероциклил), -C(O)(C_{1-9} алкил), -C(O)(C_{2-6} алкенил), -C(O)(C_{2-6} алкинил), -C(O)(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)O(C_{1-9} алкил), -C(O)O(C_{2-6} алкенил), -C(O)O(C_{2-6} алкинил), -C(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_{1-9} алкил), -C(O)NH(C_{2-6} алкенил), -C(O)NH(C_{2-6} алкинил), -C(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} алкил), -NHC(O)(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9}

алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил из Z^{1b}необязательно замещен одним или более из галогена, $C_{1–9}$ алкила, $C_{1–8}$ галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкила), -NH(C_{3-15} циклоалкила), -NH(C_{1-8} галогеналкила), -NH(арила), -NH(гетороарила), -NH(гетороциклила), -N(C_{1-9} алкила)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкила)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)(арила), -NHC(O)(гетороарила), -NHC(O)(гетороциклила), -NHC(O)O(C_{1-9} алкила), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинила), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)O(арила), -NHC(O)O(гетороарила), -NHC(O)O(гетороциклила), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкила), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкила), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(гетороарила), -S(O)$_2$(гетороциклила), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкила)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкила), -O(C_{1-8} галогеналкила), -O(арил)а, -O(гетороарила), -O(гетороциклила) или -O(C_{1-9} алкила).

В определенных вариантах осуществления каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8, Z^{10}, и Z^{11} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O(C_{1-9} алкил), -O(C_{2-6} алкенил), -O(C_{2-6} алкинил), -O(C_{3-15} циклоалкил), -O(C_{1-8} галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), -OC(O) (C_{1-9} алкил), -OC(O)(C_{2-6} алкенил), -OC(O)(C_{2-6} алкенил), -OC(O)(C_{2-6} алкинил), -OC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -OC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -OC(O)(арил), -OC(O)(гетероарил), -OC(O)(гетероциклил), -NH_2, -NH(C_{1-9} алкил), -NH(C_{2-6} алкенил), -NH(C_{2-6} алкинил), -NH(C_{3-15} циклоалкил), -NH(C_{1-8} галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), -N(C_{1-9} алкил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, -N(C_{1-9} алкил)(C_{3-15} циклоалкил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{2-6} алкенил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{2-6} алкинил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{3-15} циклоалкил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{1-8} галогеналкил), -N(C_{1-9} алкил)(арил), -N(C_{1-9} алкил)(гетероарил), -N(C_{1-9} алкил)(гетероциклил), -C(O)(C_{1-9} алкил), -C(O)(C_{2-6} алкенил), -C(O)(C_{2-6} алкинил), -C(O)(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)(C_{1-8}

галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)O(C_{1-9} алкил), -C(O)O(C_{2-6} алкенил), -C(O)O(C_{2-6} алкинил), -C(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-9} алкил), -C(O)NH(C_{2-6} алкенил), -C(O)NH(C_{2-6} алкинил), -C(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} алкил), -NHC(O)(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9} алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил из Z^{1b}необязательно замещен одним или более из галогена, $C_{1–9}$ алкила, $C_{1–8}$ галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкила), -NH(C_{3-15} циклоалкила), -NH(C_{1-8} галогеналкила), -NH(арила), -NH(гетороарила), -NH(гетероциклила), -N(C_{1-9} алкила)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкила)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)(арила), -NHC(O)(гетороарила), -NHC(O)(гетероциклила), -NHC(O)O(C_{1-9} алкила), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинила), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)O(арила), -NHC(O)O(гетороарила), -NHC(O)O(гетероциклила), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкила), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкила), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(гетороарила), -S(O)$_2$(гетероциклила), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкила)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкила), -O(C_{1-8} галогеналкила), -O(арил)а, -O(гетороарила), -O(гетероциклила) или -O(C_{1-9} алкила).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, $-OR^{12}$, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, или C_{3-5} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, $-OR^{12}$, $-C_{1-6}$ алкил или C_{3-5} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород, фтор, хлор, $-CH_3$ или $-OCH_3$. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, фтор, хлор, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, C_{1-5} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, или C_{3-5} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, фтор, хлор, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, C_{1-5} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, или C_{3-5} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами.

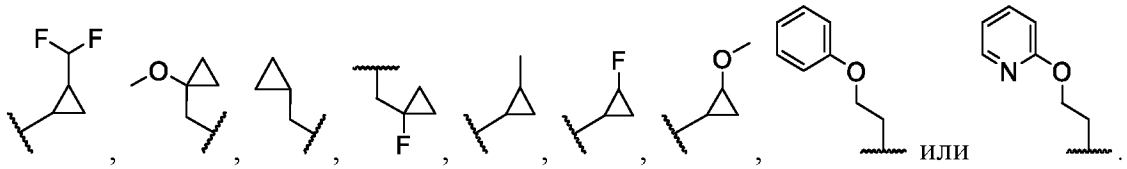
В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, -F, -Cl - CH_3, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-пропил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$ или $-OCHF_2$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OCH_3$.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3.

В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой C-R^3, а R^3 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3.

В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-6} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-6} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3.

В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой -CH_3, -C_2H_5, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH(CH_3)OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_3$, -CH_2CH_2CN, -$CH_2CH_2CONH_2$, -$CH_2CH(CH_3)OCH_3$, циклопропил, циклобутил,



или .

В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N, а N-R^3 представляет собой метил, (1-фторциклопропил)метил, (1-цианоциклопропил)метил, 2-(дифторметил)циклопропил, 2-метилциклопропил, (1-метоксициклопропил)метил, 2-метоксиэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, циклобутил, изопропил, этил, 2-изопропоксиэтил, 2-этоксиэтил, 2-цианоэтил, 2-(2-метоксиэтокси)этил, 3-амино-3-оксопропил, 2-феноксиэтил, 2-метоксипропил, 2-(пиридин-2-илокси)этил, 2-фторциклопропил или 2-метоксициклопропил.

В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3.
В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, R^3 представляет собой алкил или циклоалкил. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой метил или циклопропил. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой алкил.
В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой циклоалкил. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой циклопропил.

В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой C-R^3.
В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой C-R^3, а R^3 представляет собой алкил или циклоалкил. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой C-R^3, а R^3 представляет собой метил или циклопропил. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой C-R^3, а R^3 представляет собой алкил.
В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой C-R^3, а R^3 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой C-R^3, а R^3

представляет собой циклоалкил. В определенных вариантах осуществления X^3 представляет собой C-R^3, а R^3 представляет собой циклопропил.

В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой C-R^2. В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой водород, галоген или -OR^{12}. В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой водород, фтор или -O-CH_3. В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой водород, фтор, хлор или -O-CH_3. В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой C-H. В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой C-F. В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой C-Cl. В определенных вариантах осуществления X^4 представляет собой C-CH_3.

В определенных вариантах осуществления X^5 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления X^5 представляет собой C-R^6. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, -CF_3, -CHF_2, -OR^{12}, -C_{1-5} алкил или C_{3-5} циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой водород, фтор, хлор, -CH_3, -OCH_3 или циклопропил. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой водород, фтор или хлор. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой водород или фтор. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой фтор.

В определенных вариантах осуществления X^7 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления X^7 представляет собой C-R^7. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, -CF_3, -CHF_2, -OR^{12}, -C_{1-3} алкил или C_{3-5} циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, фтор, хлор, -CH_3, -OCH_3 или циклопропил. В определенных вариантах осуществления X^7 представляет собой C-H. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, фтор или хлор. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой водород или фтор. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой фтор.

В определенных вариантах осуществления X^5 представляет собой N, а X^7 представляет собой C-R^7. В определенных вариантах осуществления X^5 представляет собой N, а X^7 представляет собой C-H.

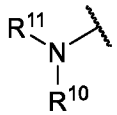
В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород или -CH_3, а R^{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}, или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}; или R^{10} и R^{11} взяты вместе для образования 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{11}.

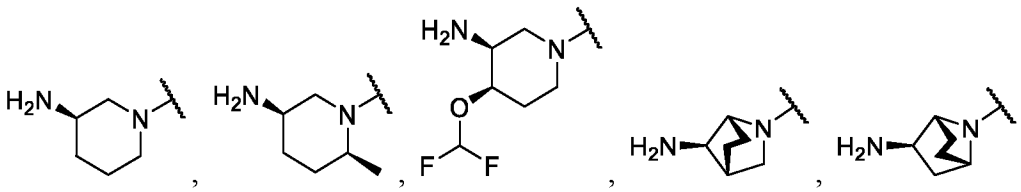
В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород или -CH_3, а R^{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}; или R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомами азота, к которым они присоединены, для образования 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{11}.

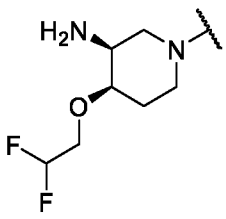
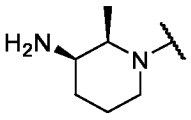
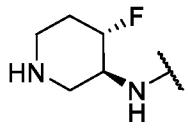
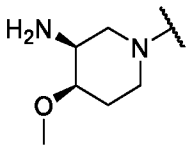
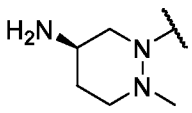
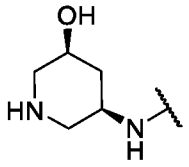
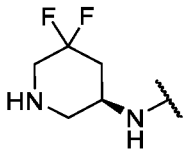
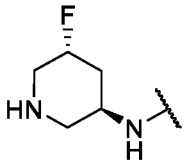
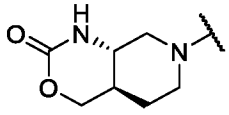
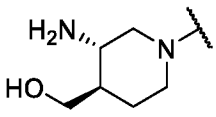
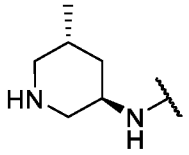
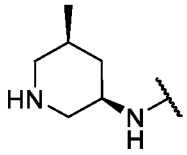
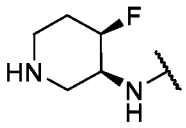
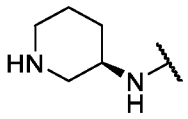
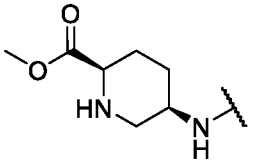
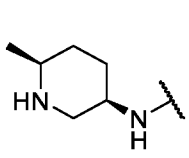
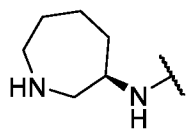
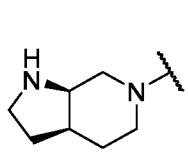
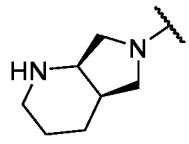
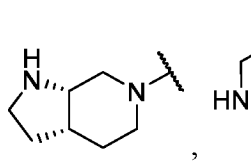
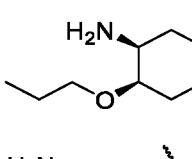
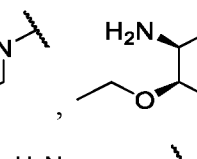
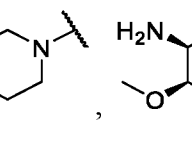
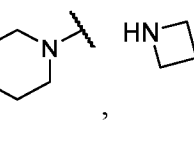
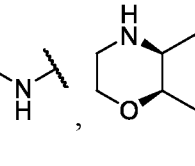
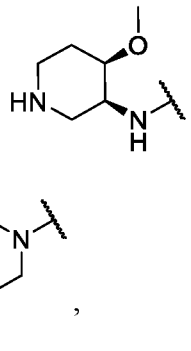
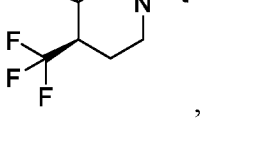
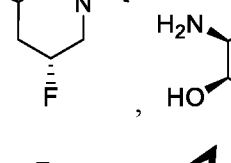
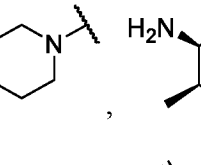
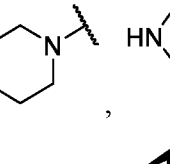
В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород или -CH_3, а R^{11} представляет собой 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}.

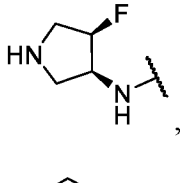
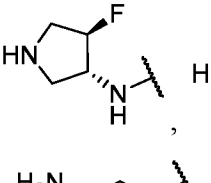
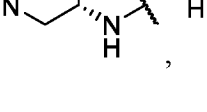
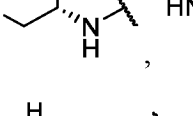
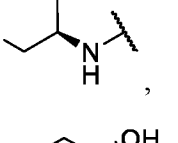
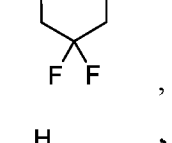
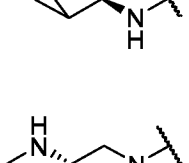
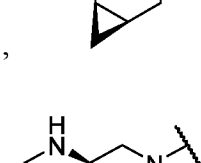
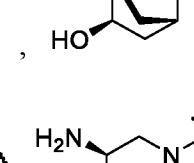
В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород, а R^{11} представляет собой 5–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -CH_3, -CF_3, фтора, -OH, -NH_2, -COOH и -OCH_3. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород, а R^{11} представляет собой пирролидинил или пиперидинил, причем пирролидинил или пиперидинил может быть моноциклическим или частью бициклической системы, и может быть необязательно замещен 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -CH_3, -CF_3, фтора, -OH, -COOH и -OCH_3.

В определенных вариантах осуществления R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомами азота, к которым они присоединены, для образования 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{11}.

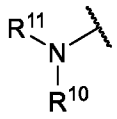
В определенных вариантах осуществления формулы (I) фрагмент  представляет собой:

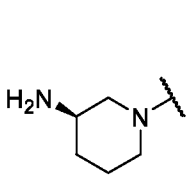
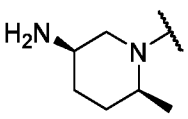
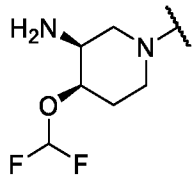
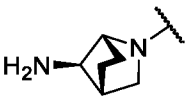
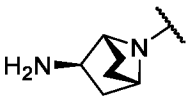
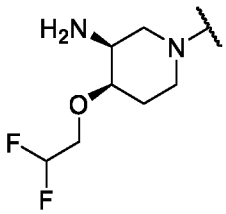
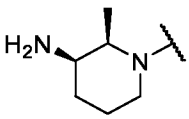
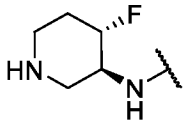
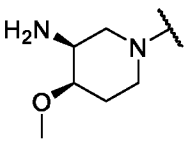
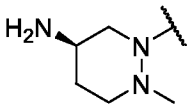
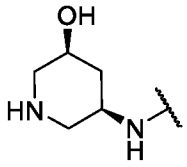
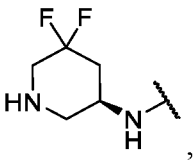
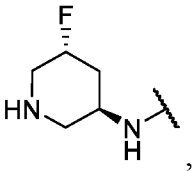
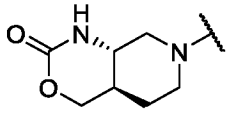
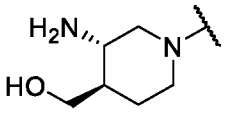
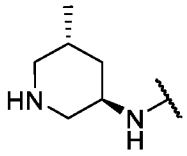
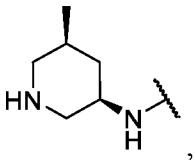
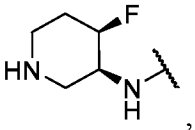
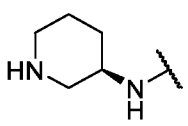
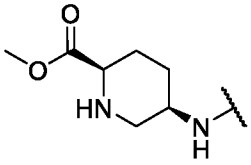
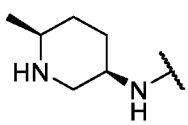
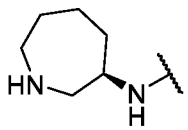
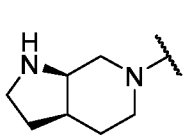
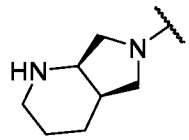
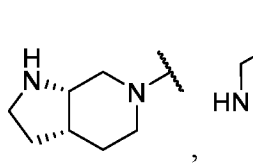
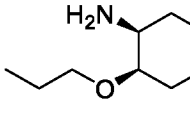
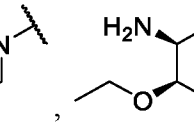
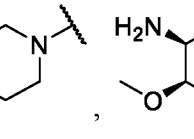
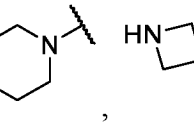
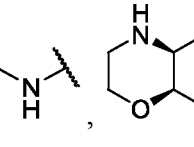
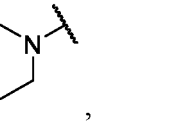
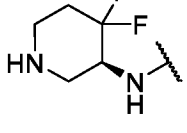
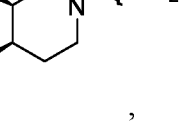
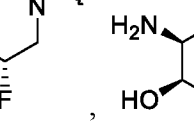
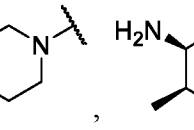
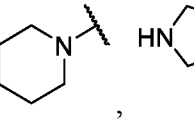
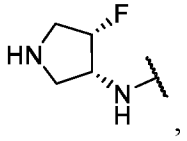
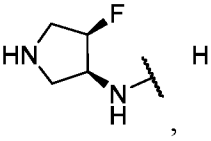
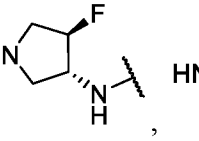


или

В определенных вариантах осуществления формулы (I) фрагмент  представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

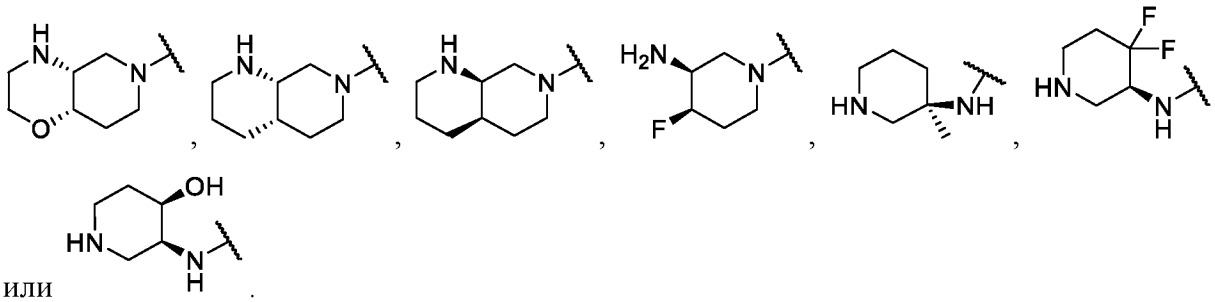
,

,

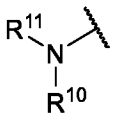
,

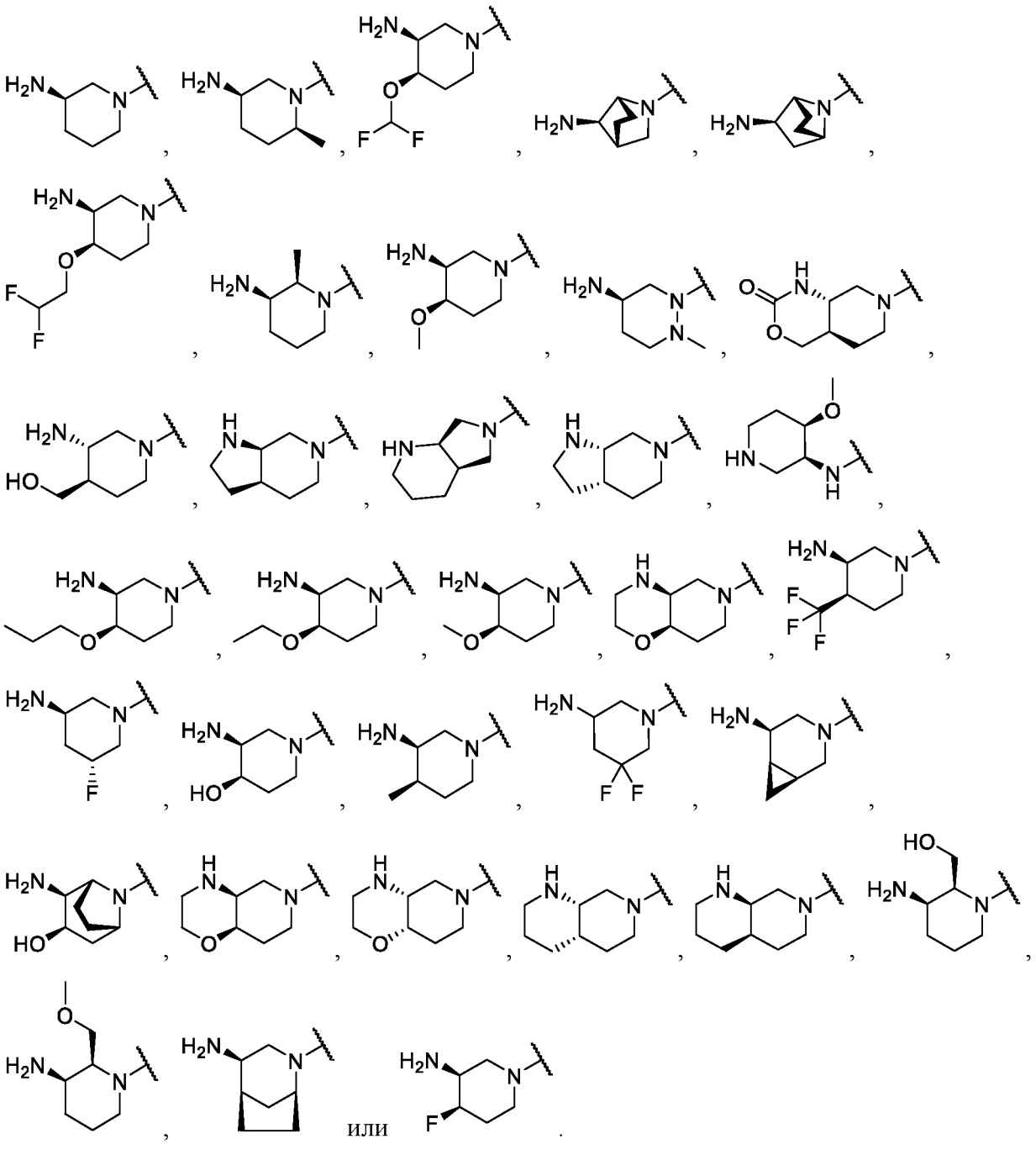
,

,

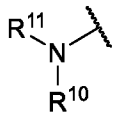


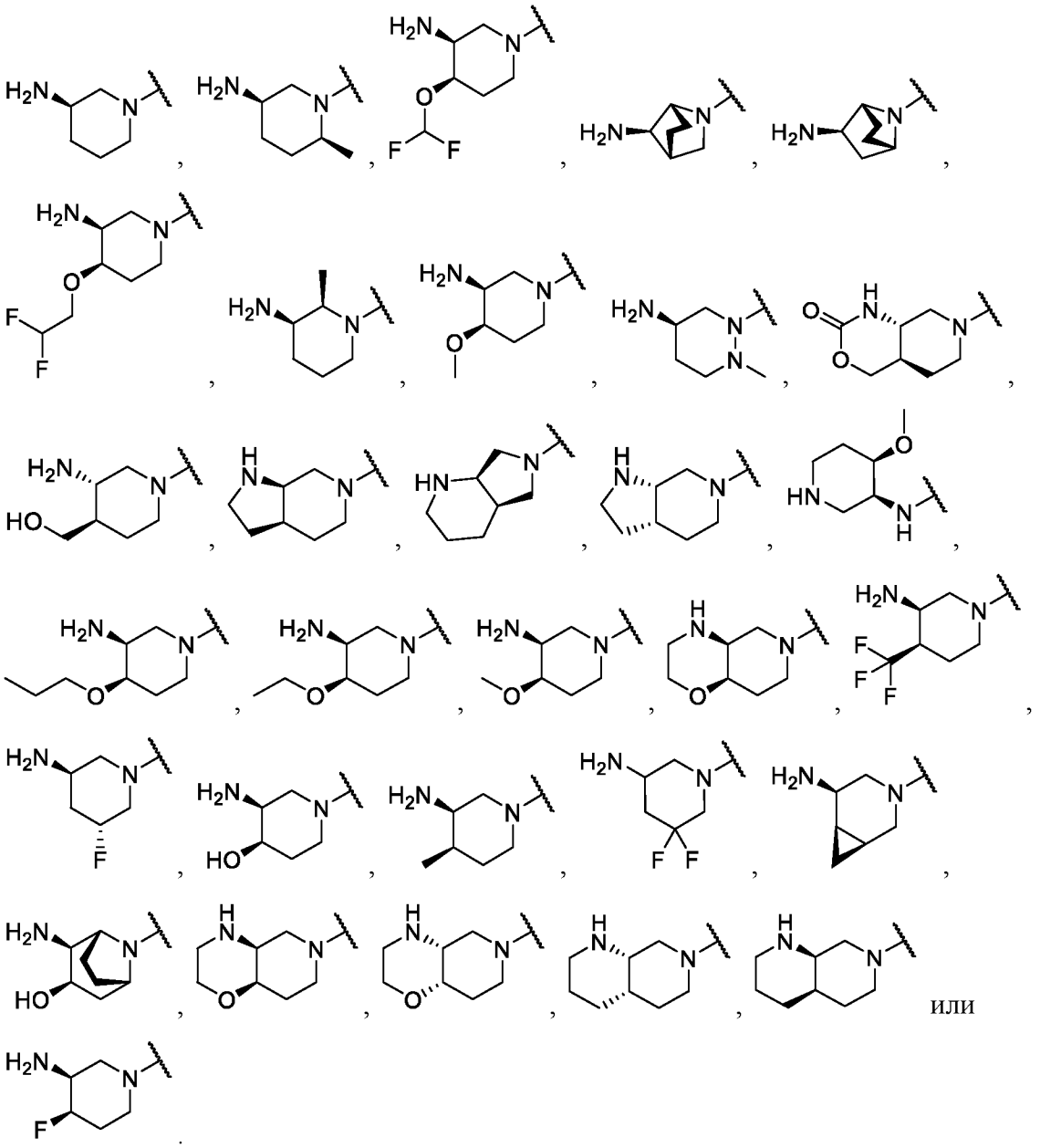
или .

В определенных вариантах осуществления формулы (I) фрагмент  представляет собой:



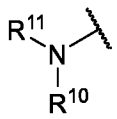
или .

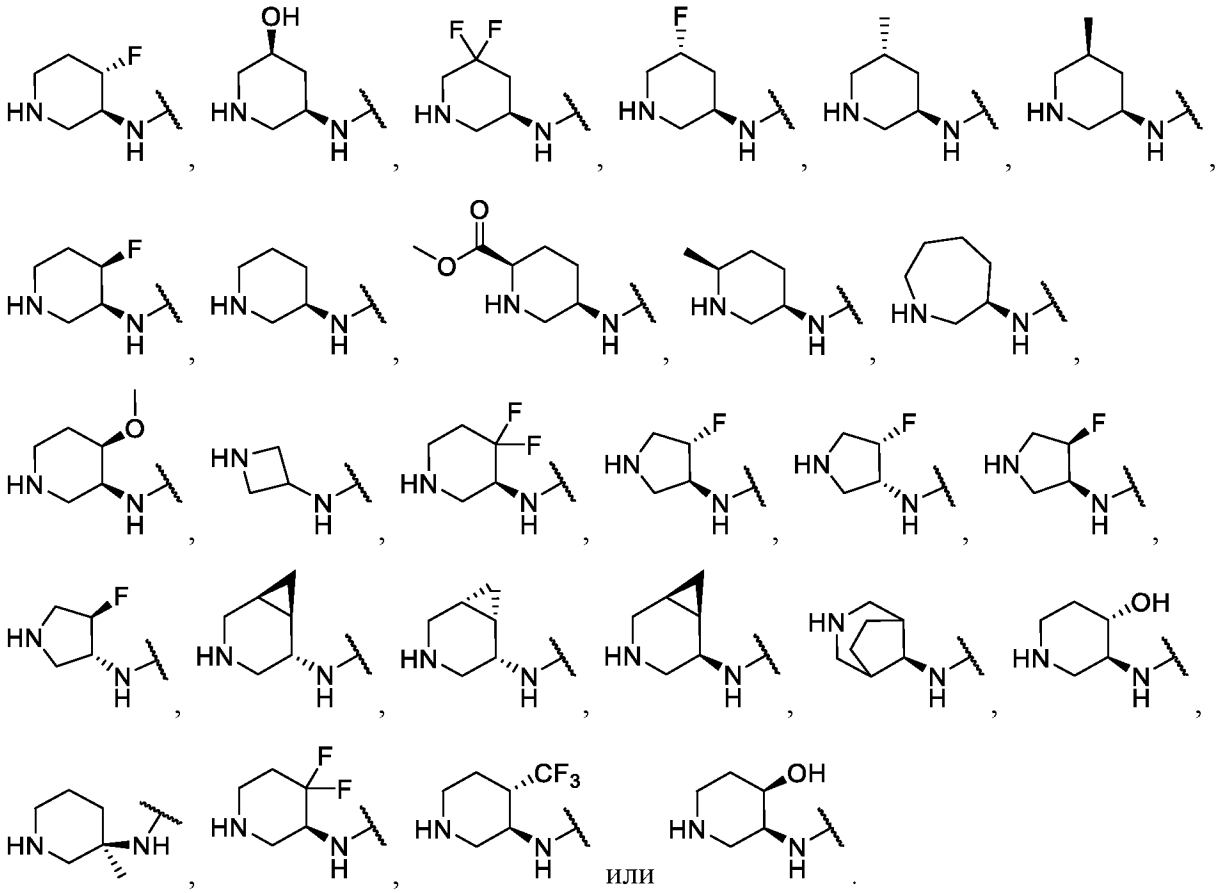
В определенных вариантах осуществления формулы (I) фрагмент  представляет собой:

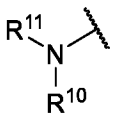


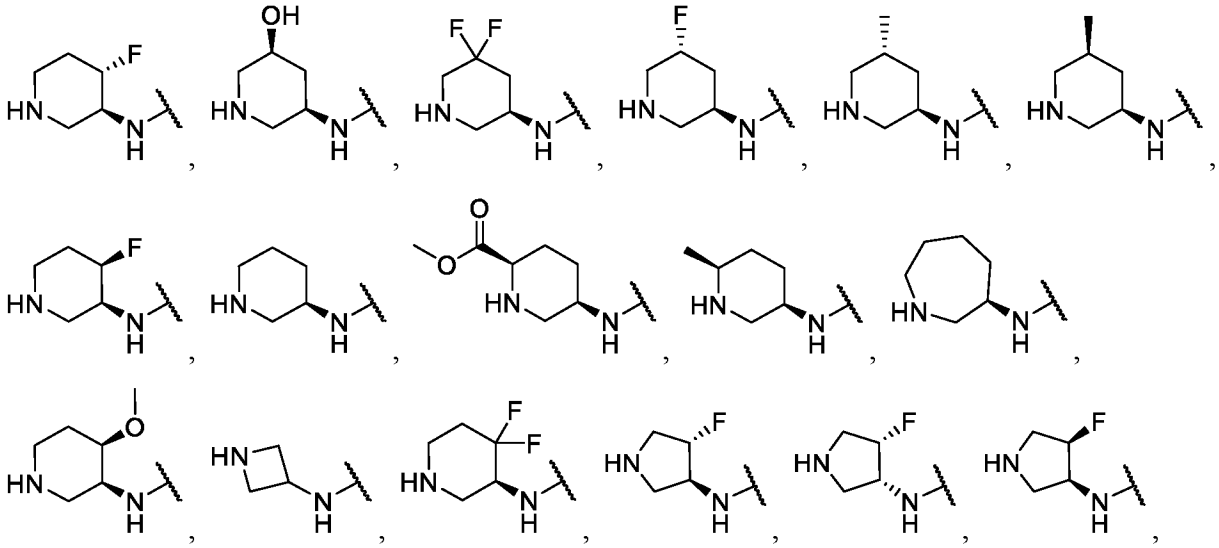
или

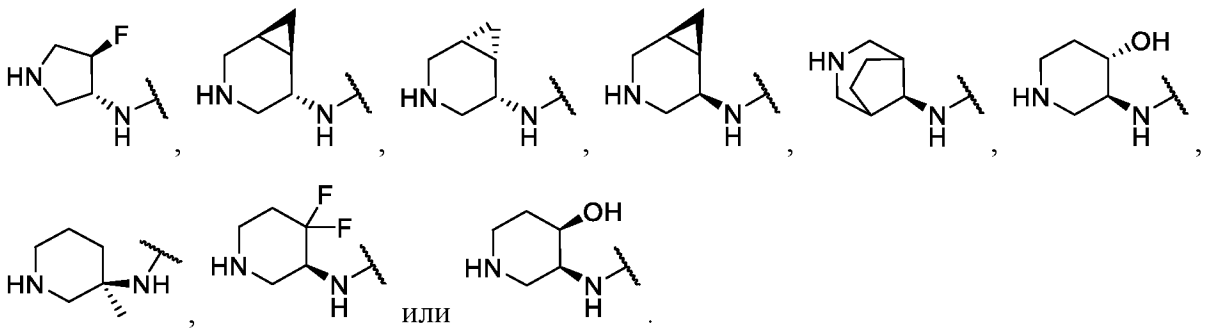
.

В определенных вариантах осуществления формулы (I) фрагмент  представляет собой:



В определенных вариантах осуществления формулы (I) фрагмент  представляет собой:





В определенных вариантах осуществления каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкил, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

4–8-членный гетероциклен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{6-10} арилен необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -N(R^8)-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^8)-, -SO_2N(R^8)-, -SO_2-, -N(R^8)C(O)O-, -OC(O)O- или -N(R^8)C(O)N(R^8); и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо.

Следует понимать, что направленность указанных выше фрагментов L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6} не является ограничивающей. Например, -C(O)O- также охватывает -OC(O)-, -C(O)N(R^8)- также охватывает -N(R^8)C(O)-, -SO_2N(R^8)- также охватывает -N(R^8)SO_2- и -N(R^8)C(O)O- также охватывает -OC(O)N(R^8)-.

В определенных вариантах осуществления L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены,

образуют необязательно замещенное 12–18-членное макроциклическое кольцо. В определенных вариантах осуществления L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 12–16-членное макроциклическое кольцо. В определенных вариантах осуществления L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 12–14-членное макроциклическое кольцо. В определенных вариантах осуществления L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 14–16-членное макроциклическое кольцо. В определенных вариантах осуществления L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 14-членное макроциклическое кольцо.

В определенных вариантах осуществления каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

$C_{1\text{-}10}$ алкил, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

$C_{2\text{-}10}$ алкенилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

4–8-членный гетероциклен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

$C_{6\text{-}10}$ арилен необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -N(R^8)-, -C(O)-, -C(O)N(R^8)-, -SO_2N(R^8)- или -N(R^8)C(O)N(R^8); и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–18-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–

16-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 14-членное макроциклическое кольцо.

В определенных вариантах осуществления каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{2-3} алкенилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

2–5-членный гетероалкилен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

4–8-членный гетероциклен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_6- арилен необязательно замещенный 1–3 Z^8;

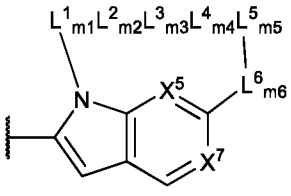
5–10-членный гетероарилен, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -N(R^8)-, -C(O)-, -C(O)N(R^8)-, -SO_2N(R^8)- или -N(R^8)C(O)N(R^8)-; и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–18-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–16-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 14-членное макроциклическое кольцо.

В определенных вариантах осуществления макроциклический кольцевой фрагмент



представляет собой необязательно замещенное 12–18-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–16-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 14-членное макроциклическое кольцо.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6представляет собой C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6представляет собой C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 представляет собой -O-, -N(R^8)-, -C(O)-, -C(O)N(R^8)-, -SO_2N(R^8)- или -N(R^8)C(O)N(R^8). В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 представляет собой -O-. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6представляет собой -N(R^8)-. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6представляет собой -C(O)-. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 представляет собой -C(O)N(R^8)-. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6представляет собой -SO_2N(R^8)-. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6представляет собой -N(R^8)C(O)N(R^{12}). В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 представляет собой -CONH-.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 равно 0. В определенных вариантах осуществления одно из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 равно 0. В определенных вариантах осуществления два из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 равны 0. В определенных вариантах осуществления три из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 равны 0. В определенных вариантах осуществления четыре из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 равны 0. В определенных вариантах осуществления каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 равно 1. В определенных вариантах осуществления m1 равно 0. В определенных вариантах осуществления m1 равно 1. В определенных вариантах осуществления m2 равно 0. В определенных вариантах осуществления m2 равно 1. В определенных вариантах осуществления m3 равно 0. В определенных вариантах осуществления m3 равно 1. В определенных вариантах осуществления m4 равно 0. В определенных вариантах осуществления m4 равно 1. В определенных вариантах осуществления m5 равно 0. В определенных вариантах осуществления m5 равно 1. В определенных вариантах осуществления m6 равно 0. В определенных вариантах осуществления m6 равно 1. В определенных вариантах осуществления m1 равно 0, и каждое из m2, m3, m4, m5 и m6 равно 1.

В определенных вариантах осуществления каждый из L^1, L^2 и L^3 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкил, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

а каждый из L^4, L^5, и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкил, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

4–8-членный гетероциклен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{6-10} арилен необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -N(R^8)-, -C(O)-, -C(O)N(R^8)-, -SO_2N(R^8)- или -N(R^8)C(O)N(R^8); и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–18-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–16-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 14-членное макроциклическое кольцо.

В определенных вариантах осуществления каждый из L^1, L^2 и L^3 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкил, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

а каждый из L^4 и L^5 независимо представляет собой:

4–8-членный гетероциклен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{6-10} арилен необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -N(R^8)-, -C(O)-, -C(O)N(R^8)-, -SO_2N(R^8)- или -N(R^8)C(O)N(R^8);

L^6 представляет собой:

C_{1-10} алкил, необязательно замещенный 1–2 Z^8; и

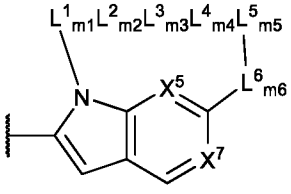
каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–18-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 12–16-членное макроциклическое кольцо, или необязательно замещенное 14-членное макроциклическое кольцо.

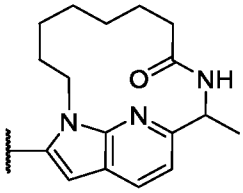
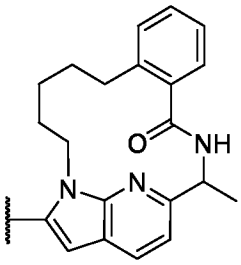
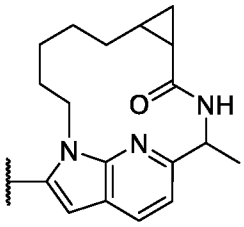
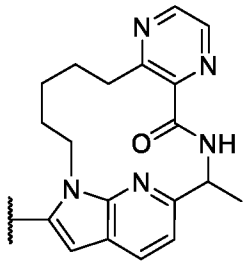
В определенных вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OCH_3 и 5–6-членного гетероарила, необязательно замещенного галогеном; L^2 представляет собой C_3-C_{10} циклоалкилен или C_{2-10} алкенилен, причем C_3-C_{10} циклоалкилен или C_{2-10} алкенилен необязательно замещен 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, и C_{1-5} алкил необязательно замещен галогеном; L^3 представляет собой -O- или -O-C_{1-6} алкилен; L^4 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, 4–10-членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, 5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8 или C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8; и m1 равно 1.

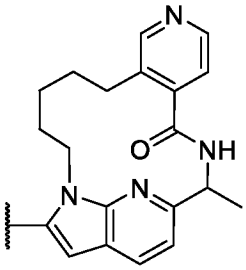
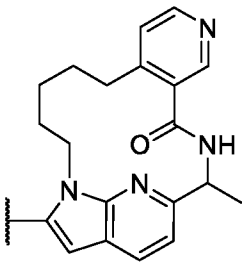
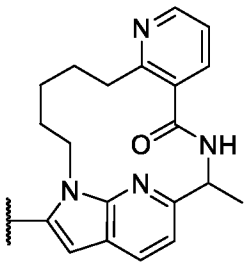
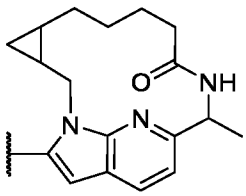
В определенных вариантах осуществления X^5 представляет собой N, а X^7 представляет собой C-H. В определенных вариантах осуществления X^5 и X^7 представляют собой C-H.

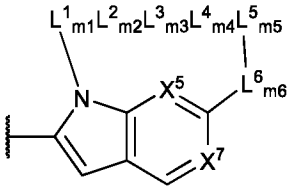
В определенных вариантах осуществления макроциклический кольцевой фрагмент

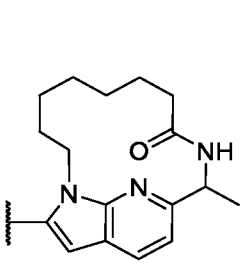
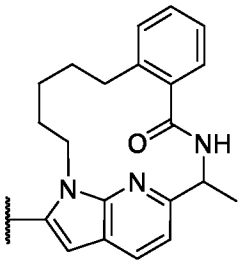
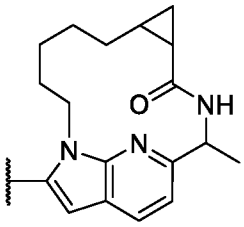
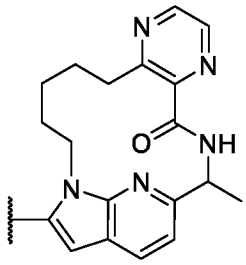


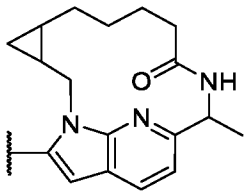
представляет собой:

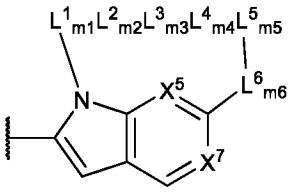
 ,  ,  ,  ,

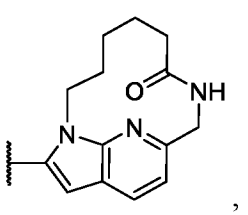
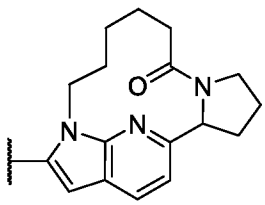
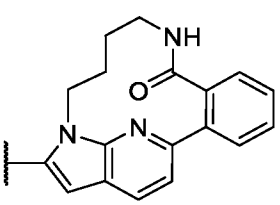
 ,  ,  или  , где каждое макроциклическое кольцо дополнительно необязательно замещено 1–8 Z^8.

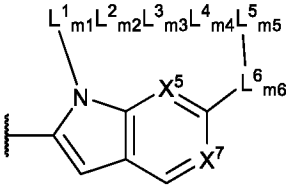
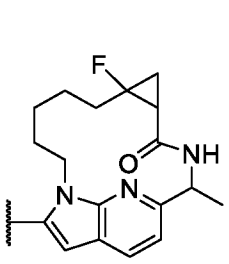
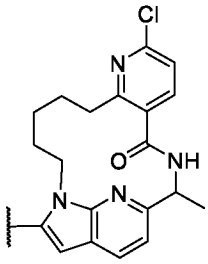
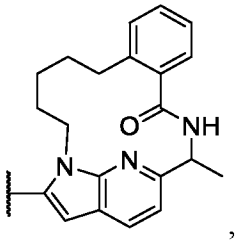
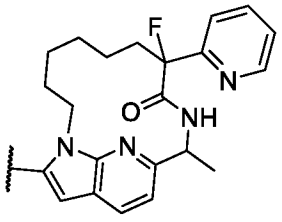
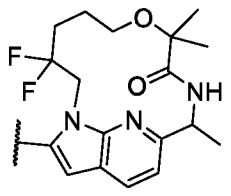
В определенных вариантах осуществления макроциклический кольцевой фрагмент  представляет собой:

 ,  ,  ,  или

 , где каждое макроциклическое кольцо дополнительно необязательно замещено 1–8 Z^8.

В определенных вариантах осуществления макроциклический кольцевой фрагмент  представляет собой:



или  , где каждое макроциклическое кольцо дополнительно необязательно замещено 1–8 Z^8.

В определенных вариантах осуществления изобретения в любой из формул (I), (Ia)-(Id) и (Ip)-(It) макроциклический кольцевой фрагмент  представляет собой  ,  ,  ,  или  .

В определенных вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}. В определенных вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}. В определенных вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой C_{1-6} алкил.

В определенных вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}. В определенных вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой водород, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}. В определенных вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой водород, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами.

В определенных вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–

6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}. В определенных вариантах осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}.

В определенных вариантах осуществления каждый R^8 независимо представляет собой водород, $-CH_3$, этил, изопропил, циклопропил, циклобутил, трет-бутил, CH_2-циклопропил, фторциклопропил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ или $-CH_2CHF_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый из R^{12} и R^{13}независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}.

В определенных вариантах осуществления каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, $-CH_3$, этил, изопропил, циклопропил, циклобутил, трет-бутил, CH_2-циклопропил, фторциклопропил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ или $-CH_2CHF_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}.

В определенных вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой водород, $-CH_3$, этил, изопропил, циклопропил, циклобутил, трет-бутил, CH_2-циклопропил, фторциклопропил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ или $-CH_2CHF_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N,

и необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой оксо, гидрокси, фтор, хлор, -CN, $-CH_3$, этил, изопропил, трет-бутил, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, циклобутил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, $C_{1\text{-}6}$ алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $C_{3\text{-}6}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^1 независимо представляет собой оксо, гидрокси, фтор, хлор, -CN, $-CH_3$, этил, изопропил, трет-бутил, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, циклобутил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^2 независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, $C_{1\text{-}6}$ алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $C_{3\text{-}6}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^2 независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, $C_{1\text{-}6}$ алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, $C_{3\text{-}6}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^2 независимо представляет собой оксо, гидрокси, фтор, хлор, -CN, $-CH_3$, этил, изопропил, трет-бутил, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, циклобутил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^2 независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой оксо, гидрокси, фтор, хлор, -CN, $-CH_3$, этил, изопропил, трет-бутил, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, циклобутил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^6 независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^6 независимо представляет собой оксо, гидрокси, фтор, хлор, -CN, $-CH_3$, этил, изопропил, трет-бутил, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, циклобутил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^7 независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^7 независимо представляет собой оксо, гидрокси, фтор, хлор, -CN, $-CH_3$, этил, изопропил, трет-бутил, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, циклобутил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^8 независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^8 независимо представляет собой оксо, гидрокси, фтор, хлор, -CN, $-CH_3$, этил, изопропил, трет-бутил, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, циклобутил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^8 независимо представляет собой галоген, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a} или $-OR^9$. В определенных вариантах осуществления каждый Z^8 независимо представляет собой галоген, C_{1-8} алкил, C_{1-8} галогеналкил или -O-C_{1-8} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый Z^8 независимо представляет собой фтор, метил, $-CF_3$ или $-O-CH_3$.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (I), (Ia)-(It), (Iv) и (Iv-1) каждый Z^8 независимо представляет собой галоген, C_{1-5} алкил, -O(C_{1-5} алкил), C_{3-6} циклоалкил, 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, причем C_{1-5} алкил, -O(C_{1-5} алкил), C_{3-6} циклоалкил, 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещен 1–2 галогенами или -O(C_{1-5} алкилом).

В определенных вариантах осуществления каждый Z_8 независимо представляет собой $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, фтор, хлор, циклопропил или $-CH_3$, необязательно замещенный $-OCH_3$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^8 независимо представляет собой фтор, хлор, циклопропил или $-CH_3$. В определенных вариантах осуществления Z^8 представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления Z^8 отсутствует.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^{1a} независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил,

необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатомов, выбранных из O или N, который необязательно замещен 1–3 Z^{1b}, 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$ или $-S(O)_2R^{12}$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^{1a} независимо представляет собой галоген, $-CH_3$, циклопропил или $-OCH_3$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^{1b} независимо представляет собой гидрокси, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил или $-O(C_{1-6}$ алкил).

В определенных вариантах осуществления каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ или $-N(R^{13})_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ или $-NH_2$.

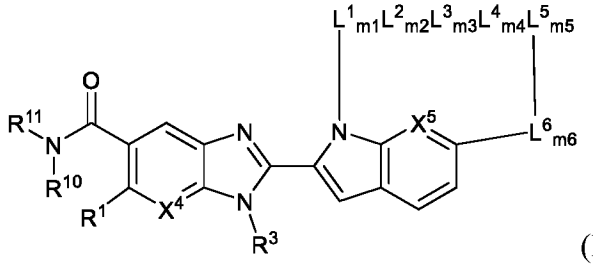
В определенных вариантах осуществления каждый Z^{10} независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ или $-N(R^{13})_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^{10} независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^{11} независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$ или $-N(R^{13})_2$.

В определенных вариантах осуществления каждый Z^{11} независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ или $-NH_2$.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ia):

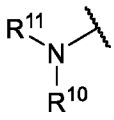


(Ia)

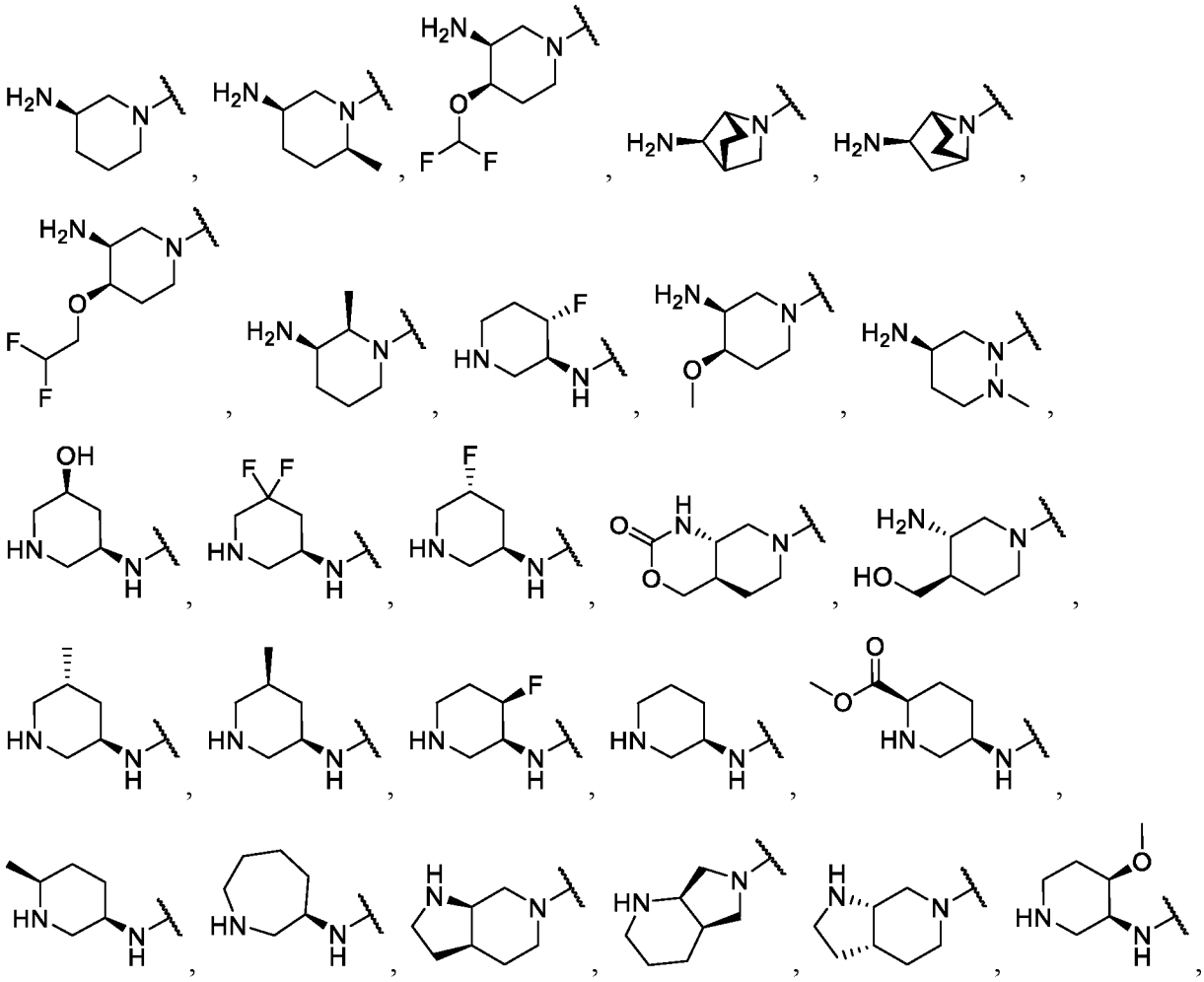
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

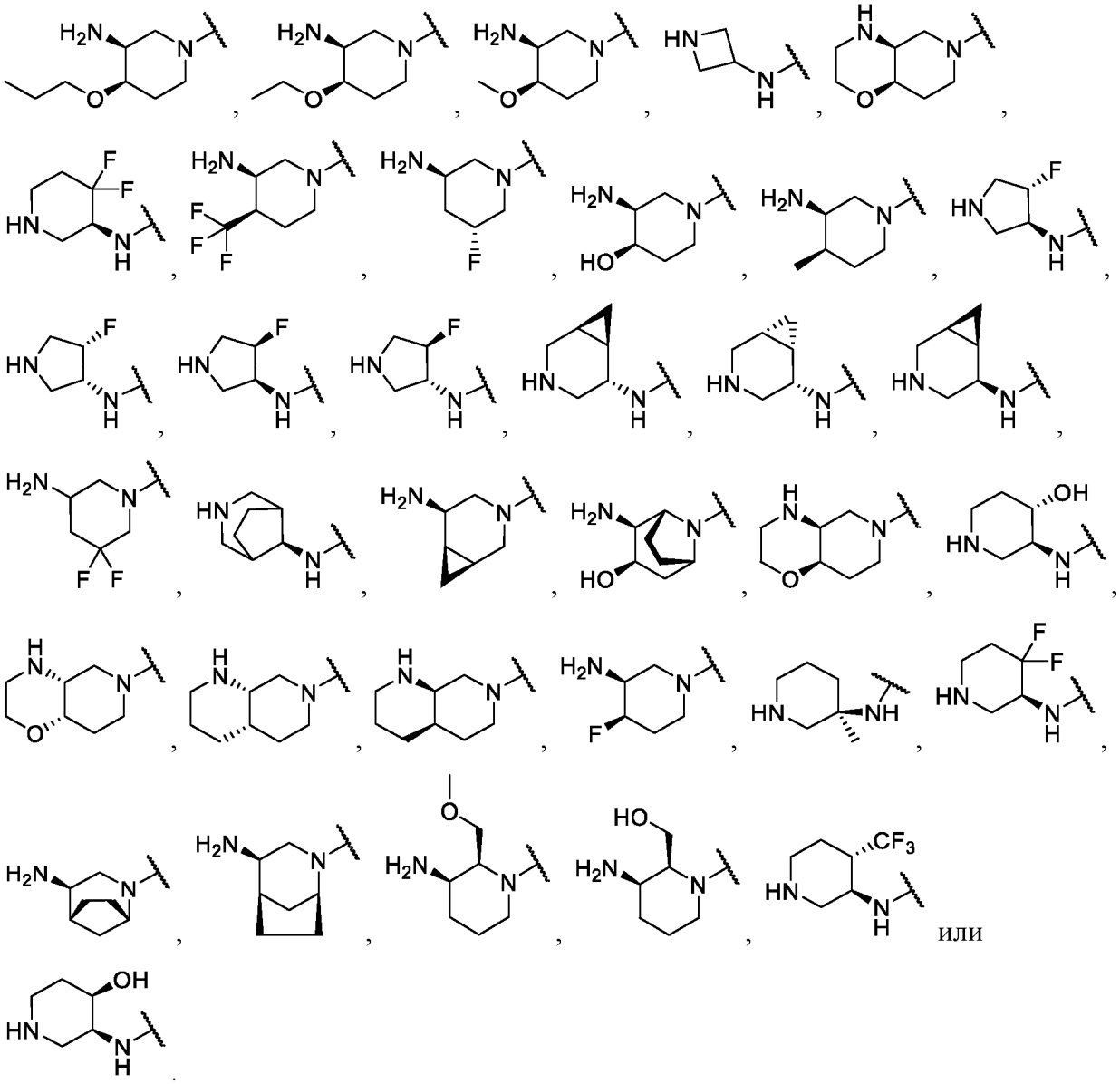
R^1, R^3, R^{10}, R^{11}, L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, X^4, X^5, m1, m2, m3, m4, m5 и m6 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления формулы (I) или (Ia) фрагмент

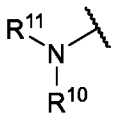


представляет собой:

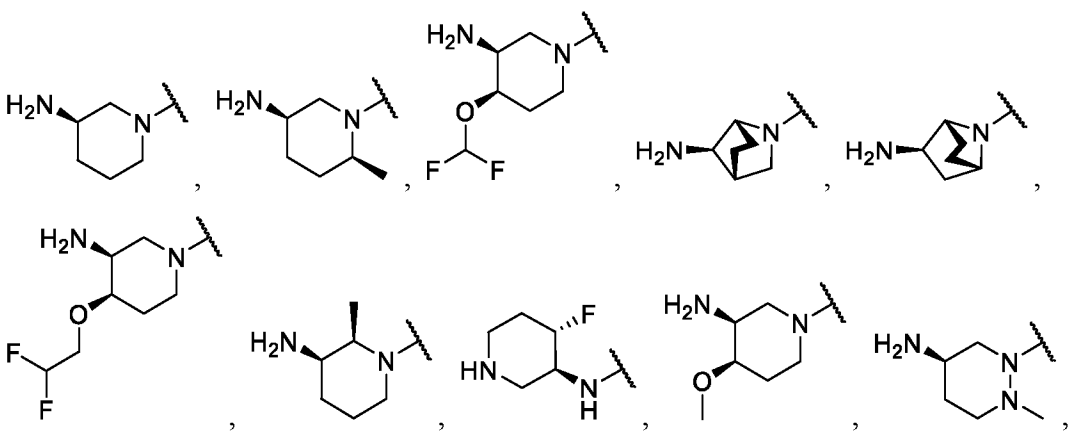


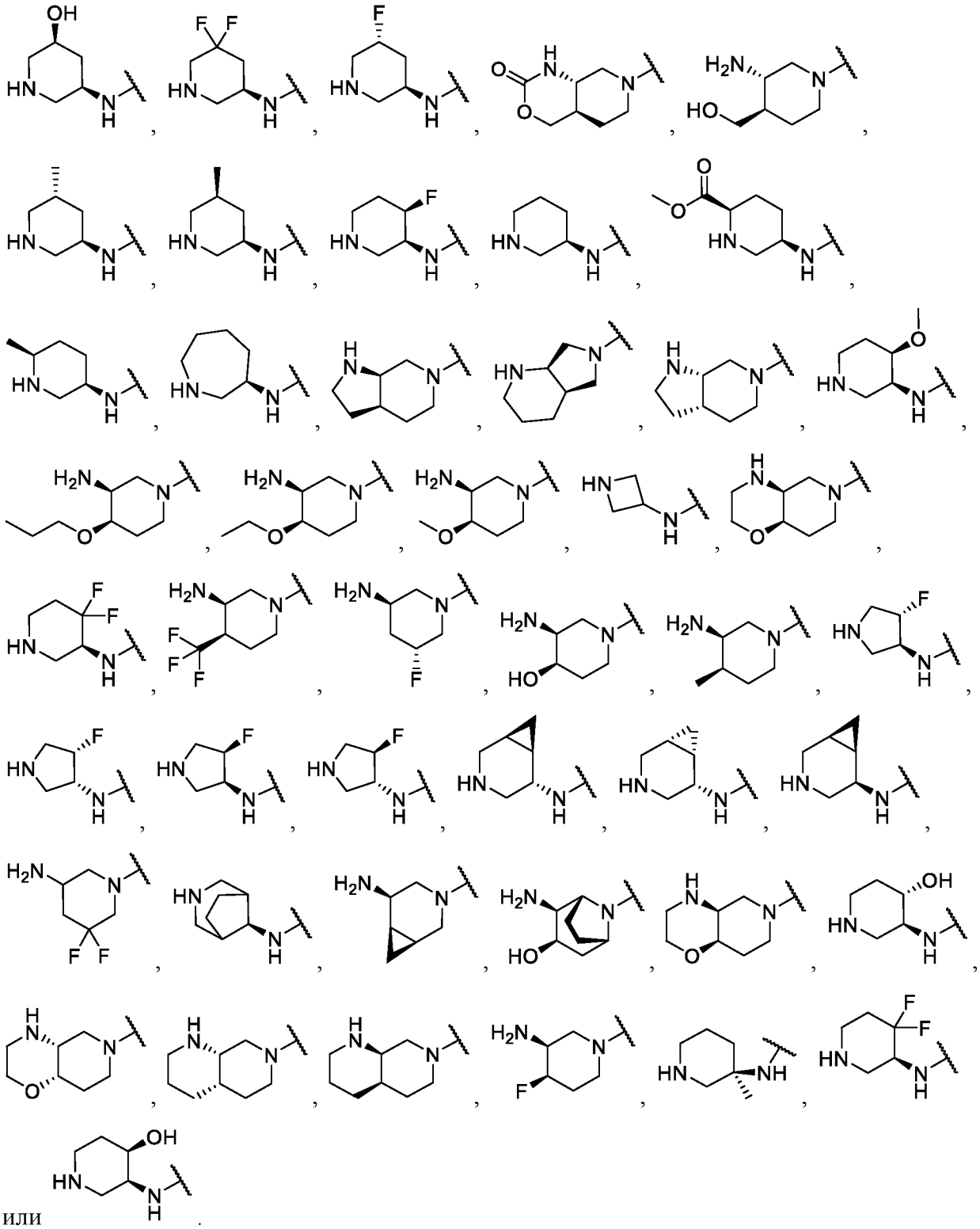


В определенных вариантах осуществления формулы (I) или (Ia) фрагмент

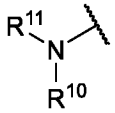


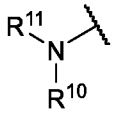
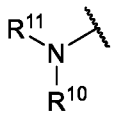
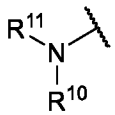
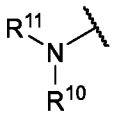
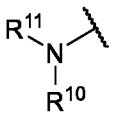
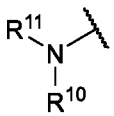
представляет собой:

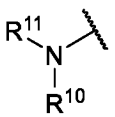
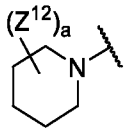
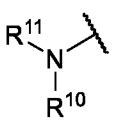
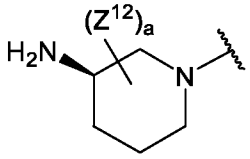


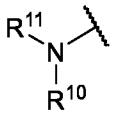
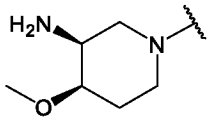
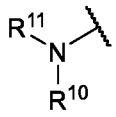
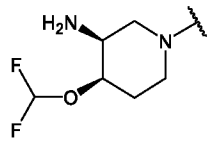
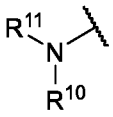
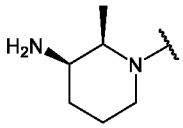
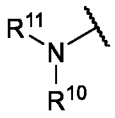
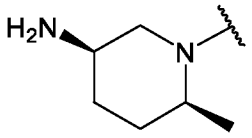
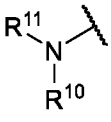
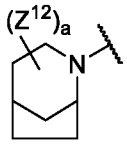
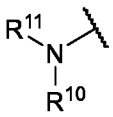
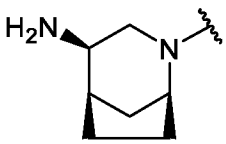
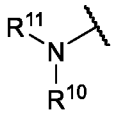
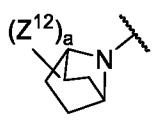
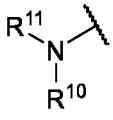
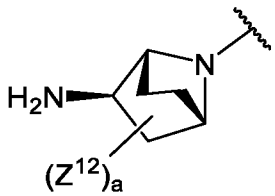


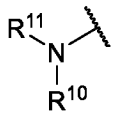
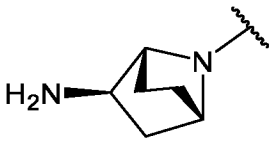
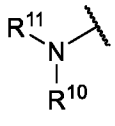
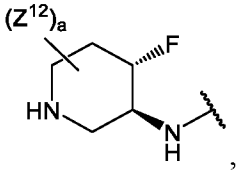
или .

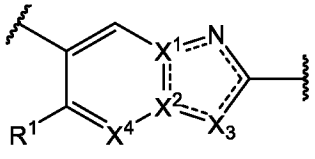
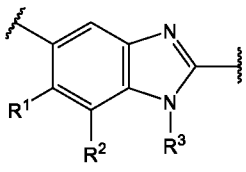
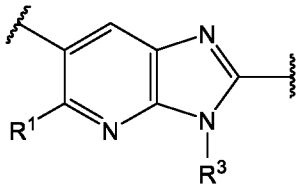
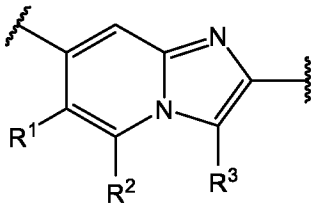
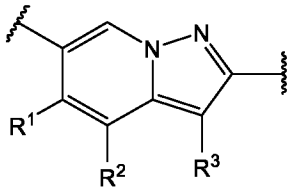
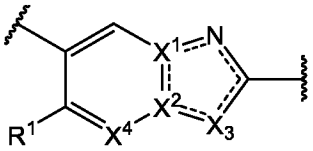
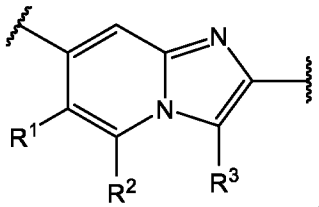
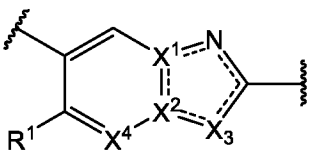
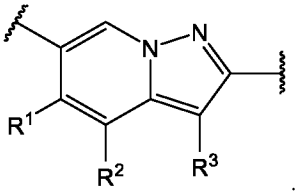
В определенных вариантах осуществления любой из формул (I), (Ia)-(Io), (Iv) и (Iv-1) фрагмент  представляет собой 5–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, фтора, хлора и $-C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}. В определенных

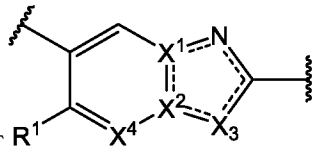
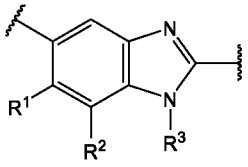
вариантах осуществления фрагмент  представляет собой 5–8-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), -OH, фтора, C_{1-5} алкила и $-O(C_{1-5}$ алкил), где C_{1-5} алкил или $-O(C_{1-5}$ алкил) могут быть необязательно замещены фтором, $-O(C_{1-5}$ алкил) или -OH. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой 5–8-членный моноциклический гетероциклил. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой 5–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой 5–8-членный слитый бициклический гетероциклил. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой 5–8-членный спиро-бициклический гетероциклил. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой мостиковый бициклический пиперидил или пирролидинил, где пиперидил или пирролидинил необязательно замещен одним–тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), -OH, фтора и C_{1-5} алкила или $-O(C_{1-5}$ алкил), необязательно замещенного фтором, $-O(C_{1-5}$ алкил) или -OH.

В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  , где каждый Z^{12} независимо представляет собой $-NH_2$, фтор, -OH, C_{1-6} алкил или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; a равно 1, 2 или 3. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  , где каждый Z^{12}

независимо представляет собой -F, -OH, C_{1-6} алкил или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; a равно 0, 1 или 2. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  . В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  . В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  . В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  . В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  , где каждый Z^{12} независимо представляет собой $-NH_2$, F или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; a равно 1, 2 или 3. В определенных вариантах реализации по меньшей мере один Z^{12} представляет собой $-NH_2$. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  . В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  , где каждый Z^{12} независимо представляет собой $-NH_2$, фтор, -OH или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; a равно 1, 2 или 3. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  , где каждый Z^{12} независимо представляет собой фтор, -OH или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; и a равно 0, 1

или 2. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  . В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  , где каждый Z^{12} независимо представляет собой фтор, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-OCH_3$, необязательно замещенный фтором; и a равно 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (I), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Iv), (Ip), (Iq), (Ir), (Is) и (It) фрагмент  представляет собой  ,  ,  или  , где R^1, R^2 и R^3 соответствуют описанию, приведенному в данном документе. В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  . В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  .

В определенных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой  . В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой водород или фтор; R^2 представляет собой водород, фтор или $-OCH_3$; а R^3 представляет собой метил или циклопропил.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^1 представляет собой водород или галоген. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^1 представляет собой водород или фтор. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^1 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^1 представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^1 представляет собой фтор.

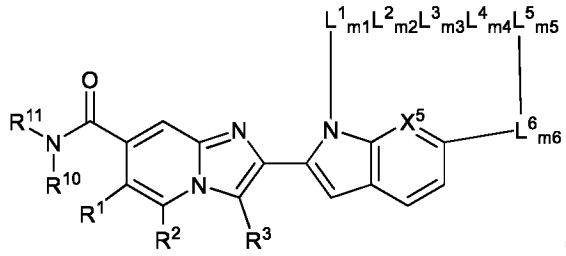
В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^3 представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^3 представляет собой N, а N-R^3 представляет собой метил, (1-фторциклопропил)метил, (1-цианоциклопропил)метил, 2-(дифторметил)циклопропил, 2-метилциклопропил, (1-метоксициклопропил)метил, 2-метоксиэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, циклобутил, изопропил, этил, 2-изопропоксиэтил, 2-этоксиэтил, 2-цианоэтил, 2-(2-метоксиэтокси)этил, 3-амино-3-оксопропил, 2-феноксиэтил, 2-метоксипропил, 2-(пиридин-2-илокси)этил, 2-фторциклопропил или 2-метоксициклопропил.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^3 представляет собой алкил или циклоалкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^3 представляет собой метил или циклопропил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^3 представляет собой алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^3 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^3 представляет собой циклоалкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) R^3 представляет собой циклопропил.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой N. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой водород, галоген или -O-алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой водород, фтор или метокси. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой водород, фтор, хлор или -O-CH_3. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой -O-алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ia) X^4 представляет собой C-R^2, а R^2 представляет собой метокси.

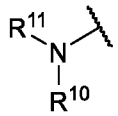
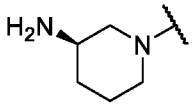
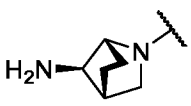
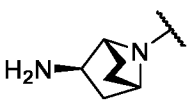
В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ib).



(Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{11}, L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, X^5, m1, m2, m3, m4, m5 и m6 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) фрагмент  представляет собой  ,  или  .

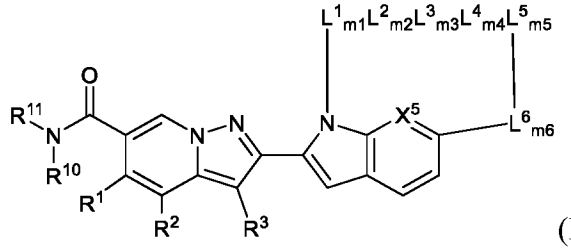
В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^1 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^2 представляет собой водород или -O-алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^2 представляет собой водород или метокси. В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^2 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления

формулы (Ib) R^2 представляет собой -O-алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^2 представляет собой метокси.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^3 представляет собой алкил или циклоалкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^3 представляет собой метил или циклопропил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^3 представляет собой алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^3 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^3 представляет собой циклоалкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ib) R^3 представляет собой циклопропил.

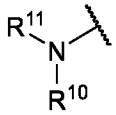
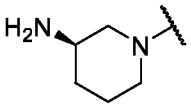
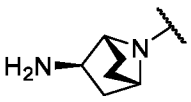
В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ic).



(Ic).

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{11}, L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, X^5, m1, m2, m3, m4, m5 и m6 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

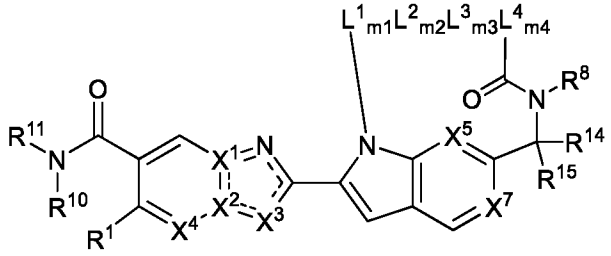
В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) фрагмент  представляет собой  или  .

В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^1 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^2 представляет собой водород или -O-алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^2 представляет собой водород или метокси. В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^2 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^2 представляет собой -O-алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^2 представляет собой метокси.

В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^3 представляет собой алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^3 представляет собой метил или этил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^3 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления формулы (Ic) R^3 представляет собой этил.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Id):



(Id)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

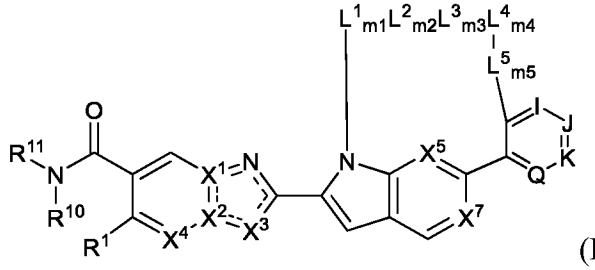
R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}; и

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^8, R^{10}, R^{11}, L^1, L^2, L^3, L^4, m1, m2, m3 и m4 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ie):



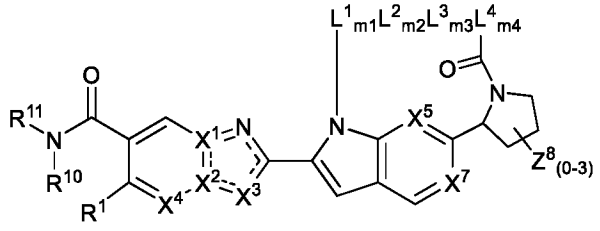
(Ie)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^{10}, R^{11}, L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, m1, m2, m3, m4 и m5 соответствуют описанию, приведенному в данном документе; и

каждый из I, J, K, Q независимо представляет собой N, CH или C-Z^8, при условии, что по меньшей мере два из I, J, K, Q представляют собой CH или C-Z^8.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (If):

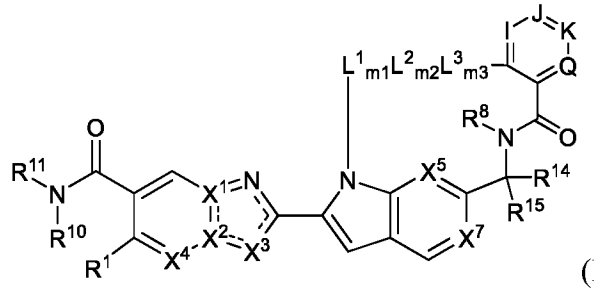


(If)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^{10}, R^{11}, L^1, L^2, L^3, L^4, Z^8, m1, m2, m3 и m4 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ig):



(Ig)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

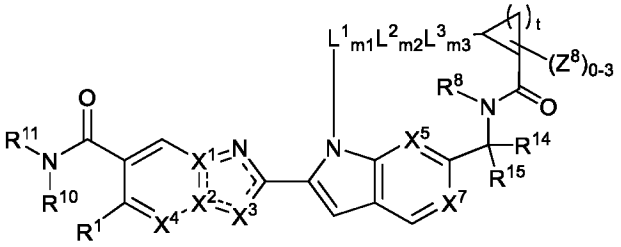
R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

каждый из I, J, K, Q независимо представляет собой N, CH или C-Z^8, при условии, что по меньшей мере два из I, J, K, Q представляют собой CH или C-Z^8; и

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^8, R^{10}, R^{11}, L^1, L^2, L^3, Z^8, m1, m2, m3 и m4 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ih):



(Ih)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N или S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

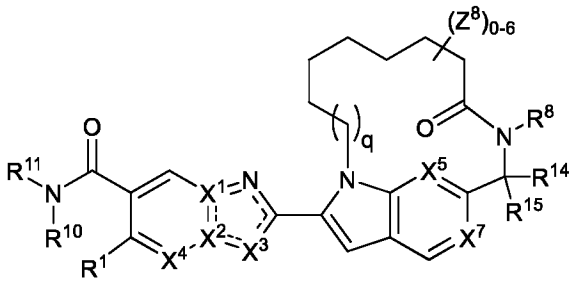
R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N или S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

t равно 1, 2, 3 или 4; и

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^8, R^{10}, R^{11}, L^1, L^2, L^3, L^4, Z^8, m1, m2, m3 и m4 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ii):



(Ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

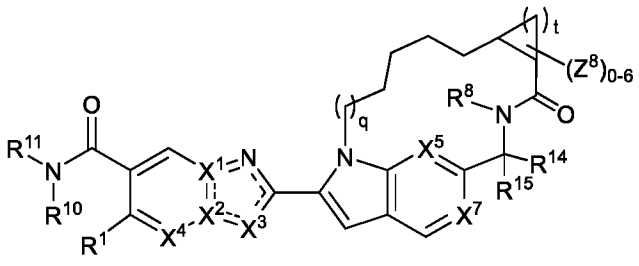
R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

q равно 0, 1 или 2; и

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^8, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ij):



(Ij)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

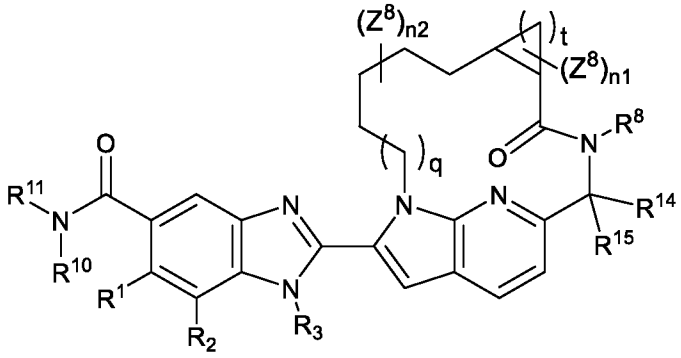
R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

t равно 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1 или 2; и

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^8, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ij-1):



(Ij-1)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

t равно 1, 2, 3 или 4;

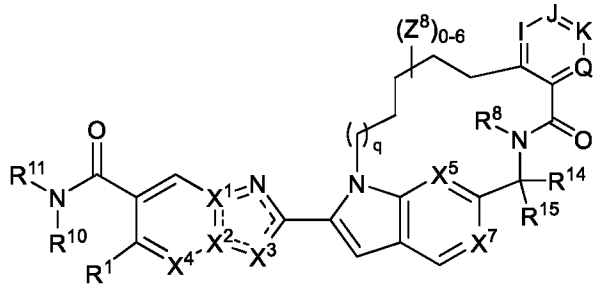
q равно 0, 1 или 2;

n1 равно 0, 1, 2 или 3.

n2 равно 0, 1, 2 или 3; и

R^1, R^2, R^3, R^8, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ik):



(Ik)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

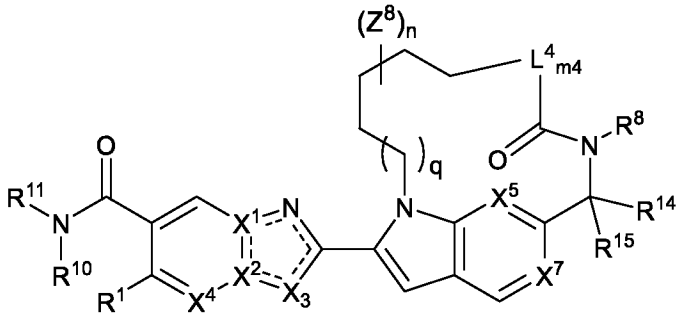
R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

каждый из I, J, K, Q независимо представляет собой N, CH или C-Z^8, при условии, что по меньшей мере два из I, J, K, Q представляют собой CH или C-Z^8;

q равно 0, 1 или 2; и

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^8, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Iv):



(Iv)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

L^4 представляет собой метилен, необязательно замещенный 1–2 Z^{13}, C_{3-6} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8, 4–10-членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–2 Z^8, 6–10-членный арилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8 или гетероарилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

каждый Z^{13} независимо выбран из группы, состоящей из фтора, -C_{1-6} алкила, -CF_3, -O-C_{1-5} алкила, -OCF_3, -O-C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, 4–10-членного гетероциклила, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила, где каждый из -C_{1-6} алкила, -O-C_{1-5} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 4–10-членного гетероциклила, 6–10-членного арила и 5–10-членного гетероарила необязательно замещен 1–2 Z^8;

m4 равно 1;

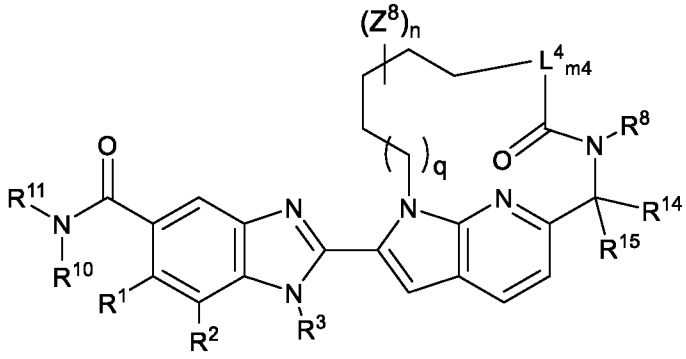
q равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; и

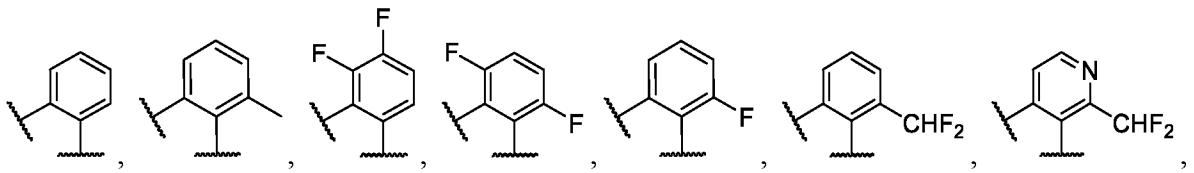
X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, R^1, R^8, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

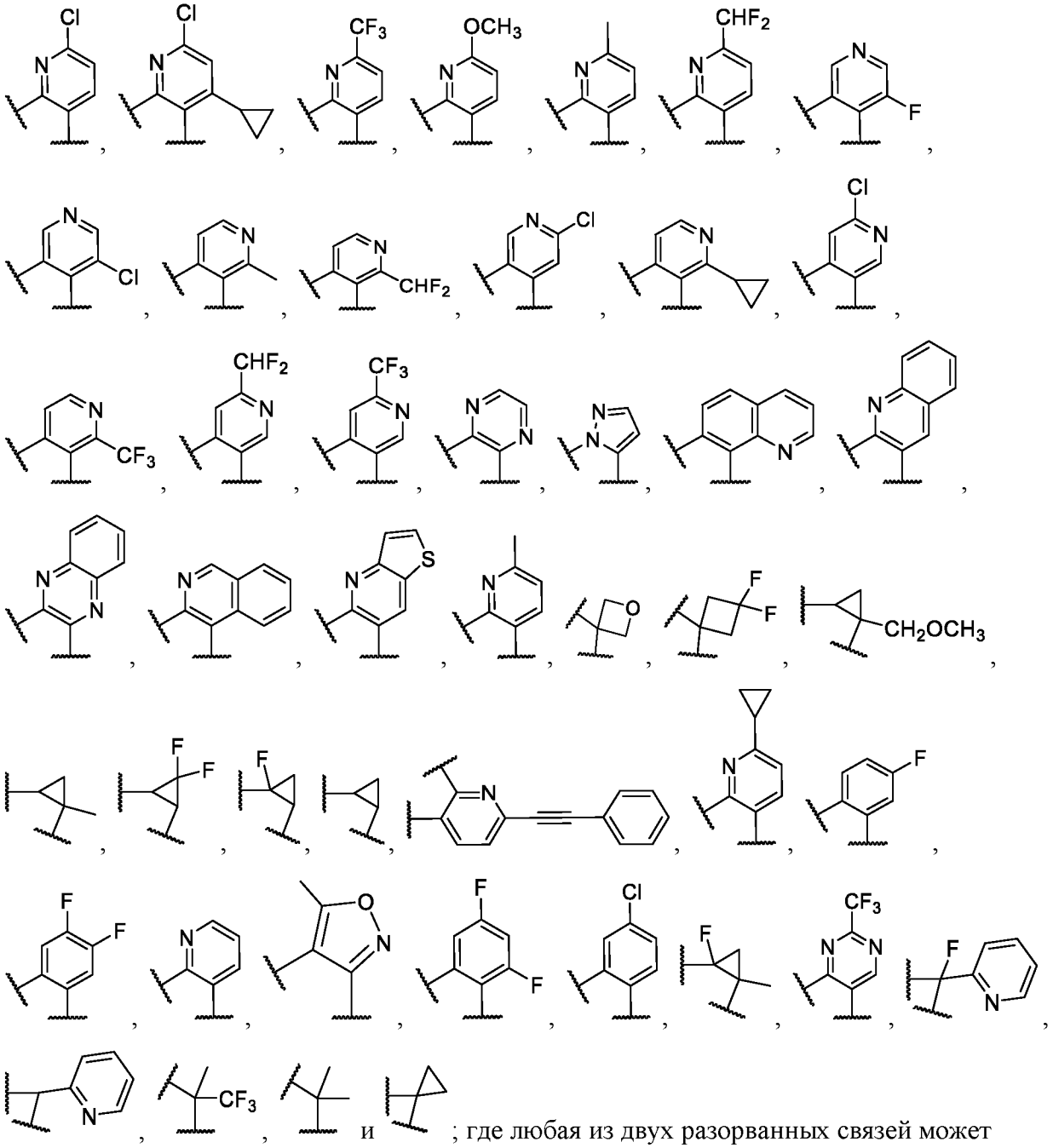
В определенных вариантах осуществления формула (Iv) представлена формулой (Iv-1):



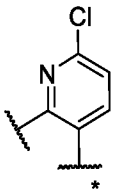
(Iv-1).

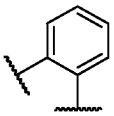
В определенных вариантах осуществления L^4 выбран из группы, состоящей из:

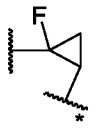
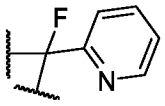




; где любая из двух разорванных связей может быть присоединена к -CO- в -CO-NR^8-.

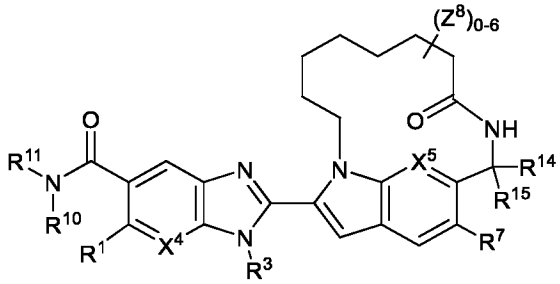


В определенных вариантах осуществления L^4 представляет собой , где разорванная связь с * присоединена к -CO- из -NR^8-CO-. В определенных вариантах осуществления L^4 представляет собой  . В определенных вариантах

осуществления L^4 представляет собой  , где разорванная связь с * присоединена к -CO- из $-NR^8-CO-$. В определенных вариантах осуществления L^4 представляет собой  .

В определенных вариантах осуществления формулы (Ig) или (Ik) по меньшей мере два из I, J, K и Q представляют собой C-H, C-Cl, C-F, C-OCH_3, C-CH_3, C-циклопропил, C-CH_2F или C-CF_3.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Il):



(Il)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

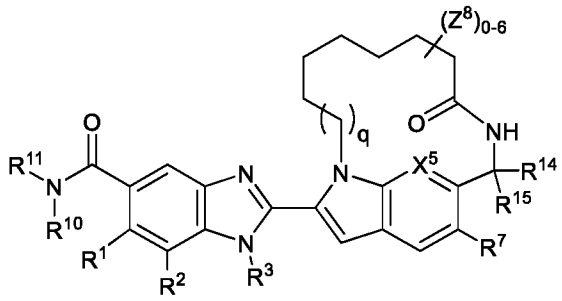
R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}; и

X^4, X^5, R^1, R^3, R^7, R^8, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Im):



(Im)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

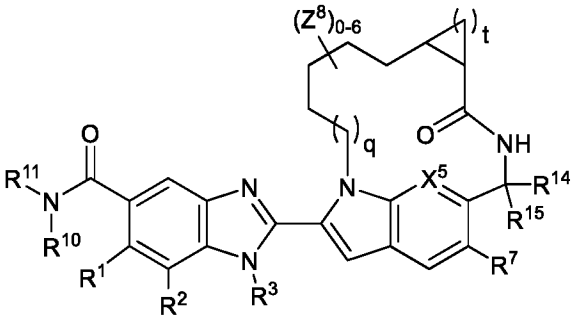
R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

q равно 0, 1 или 2; и

X^5, R^1, R^2, R^3, R^7, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (In):



(In)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

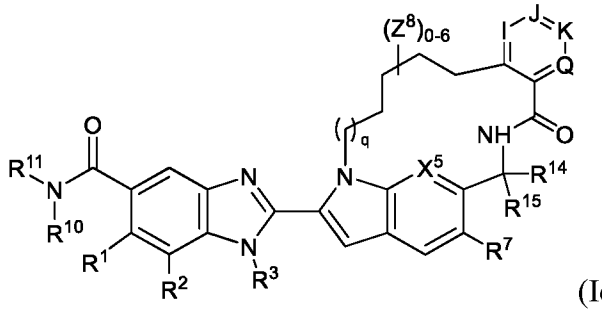
R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

t равно 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1 или 2; и

X^5, R^1, R^2, R^3, R^7, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Io):



(Io)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; или

R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a} или 4–6-членного гетероциклила, содержащего

1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

каждый из I, J, K, Q независимо представляет собой N, CH, или C-Z^8, при условии, что по меньшей мере два из I, J, K, Q представляют собой CH или C-Z^8;

q равно 0, 1 или 2; и

X^5, R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{11} и Z^8 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления любой из формул, раскрытых в данном документе (например, формулы (Id), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In) или (Io)), R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a} или C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; и

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a} или C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}.

В определенных вариантах осуществления любой из формул, раскрытых в данном документе (например, формулы (Id), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In) или (Io)), R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил или C_{3-8} циклоалкил; и

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил или C_{3-8} циклоалкил.

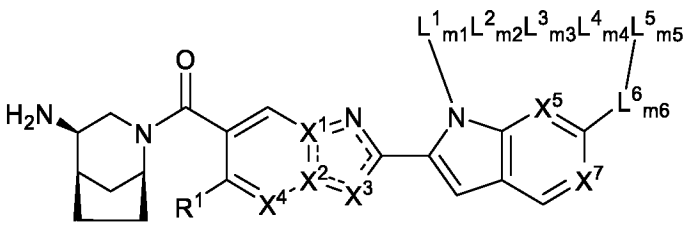
В определенных вариантах осуществления любой из формул, раскрытых в данном документе (например, формулы (Id), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In) или (Io)), R^{14} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a} или C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

R^{15} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a} или C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

X^5 представляет собой N, C-H или C-F; и

R^7 представляет собой водород или фтор.

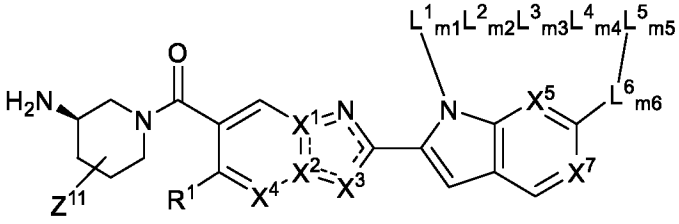
В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ip):



(Ip)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, L^1-L^6, m1-m6 и R^1 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

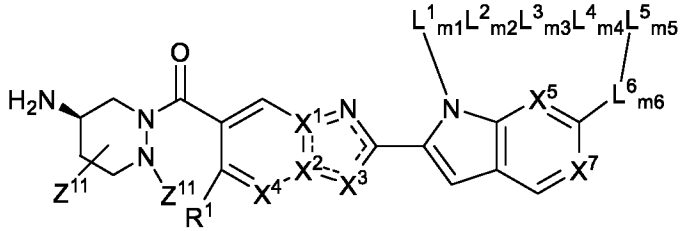
В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Iq):



(Iq)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где Z^{11}, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, L^1-L^6, m1-m6 и R^1 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

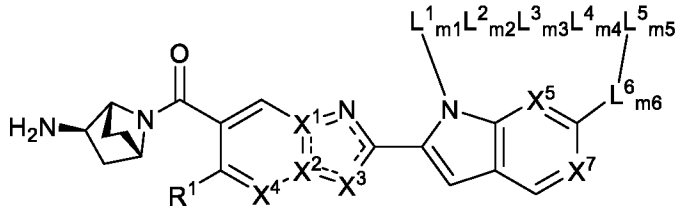
В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Ir):



(Ir)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где Z^{11}, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, L^1-L^6, m1-m6 и R^1 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

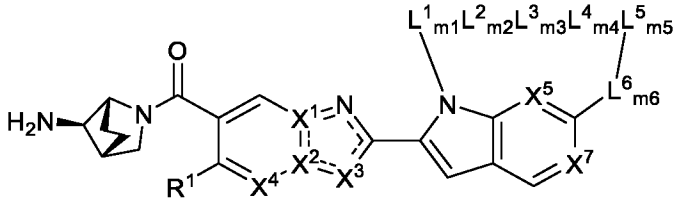
В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Is):



(Is)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, L^1-L^6, m1-m6 и R^1 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

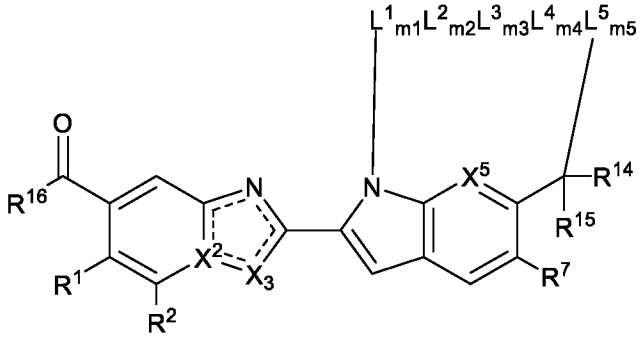
В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (It):



(It)

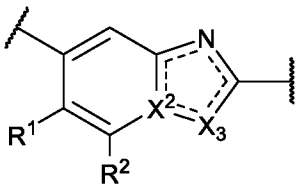
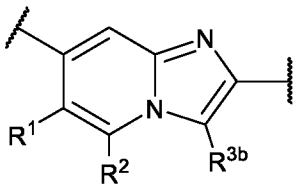
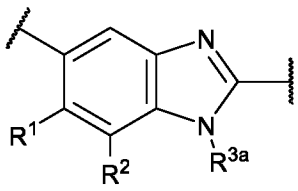
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, L^1-L^6, m1-m6 и R^1 соответствуют описанию, приведенному в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (Iu):



(Iu),

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

фрагмент  представляет собой  или  ;

R^1 представляет собой водород или фтор;

R^2 представляет собой водород, $-OCH_3$, $-CH_3$, фтор, хлор, $-OCHF_2$ или $-OCF_3$;

R^{3a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -CH_2-циклопропил, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$ или циклопропил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора $-CHF_2$;

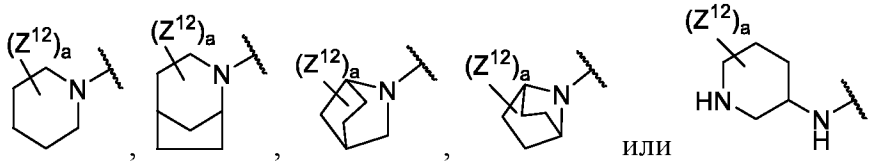
R^{3b} представляет собой $-CH_3$ или циклопропил;

X^5 представляет собой CH, N или CF;

R^7 представляет собой водород или фтор;

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, циклопропил или $-CF_3$; или R^{14} и R^{15}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–6-членный циклоалкил;

R^{16} представляет собой



; каждый Z^{12} независимо представляет собой $-NH_2$, фтор, $-OH$, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или $-OCH_3$, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора; a равно 1, 2 или 3;

L^1 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

L^2 представляет собой C_3-C_6 циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8 или C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

L^3 представляет собой -O-, -O-C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8 или C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

L^4 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, 4–10-членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8b}, C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, 5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8 или C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

каждый Z^8 независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^9$, $-C(O)R^9$ или $-C(O)OR^9$;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b} или C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ или $-C(O)OR^{13}$;

каждый Z^{1b} независимо представляет собой гидрокси, галоген, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, 6–10-членный арил, 5–10-членный гетероарил, 4–10-членный гетероциклил, -O(C_{1-9} алкил), -O(C_{3-15} циклоалкил), -O(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)O(C_{1-9} алкил), -C(O)O(C_{3-15} циклоалкил) или -C(O)O(C_{1-8} галогеналкил);

каждый из R^9 и R^{13} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

L^5 представляет собой -NHCO-, -N(CH_3)CO- или -N($COCH_3$)-;

m1 равно 1;

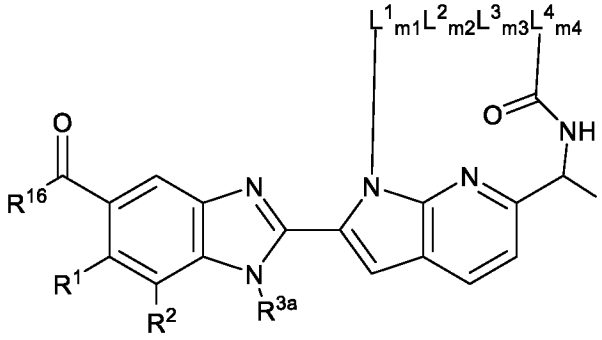
m2 равно 0 или 1;

m3 равно 0 или 1;

m4 равно 0 или 1; и

m5 равно 1.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (Iu) представлено формулой (Iu-1):



(Iu-1).

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (Iu) или (Iu-1), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер представляет собой соединение, где

L^1 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами;

L^2 представляет собой C_3-C_6 циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами или C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами;

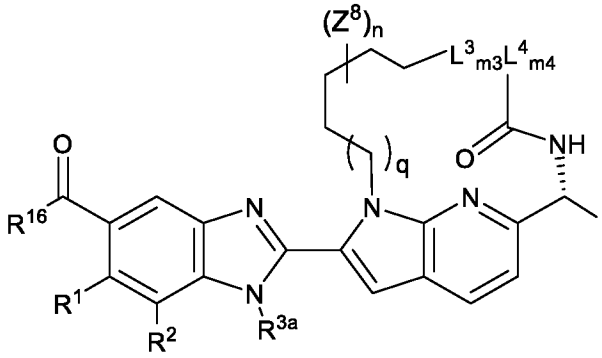
L^3 представляет собой -O-, -O-C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами или C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами;

L^4 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8a}, 5–10-членный азотсодержащий гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8b}, C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8b} или C_3-C_6 циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8b};

каждый Z^{8a} независимо представляет собой галоген или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–2 галогенами; и

каждый Z^{8b} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, -O(C_{1-6} алкил), -O(C_{1-6} галогеналкил), -O(C_{3-6} циклоалкил), циклопропил или фенилэтинил.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (Iu) или (Iu-1) представлено формулой (Iu-2):



(Iu-2),

где

L^3 представляет собой -O-;

m3 равно 0 или 1;

m4 равно 1;

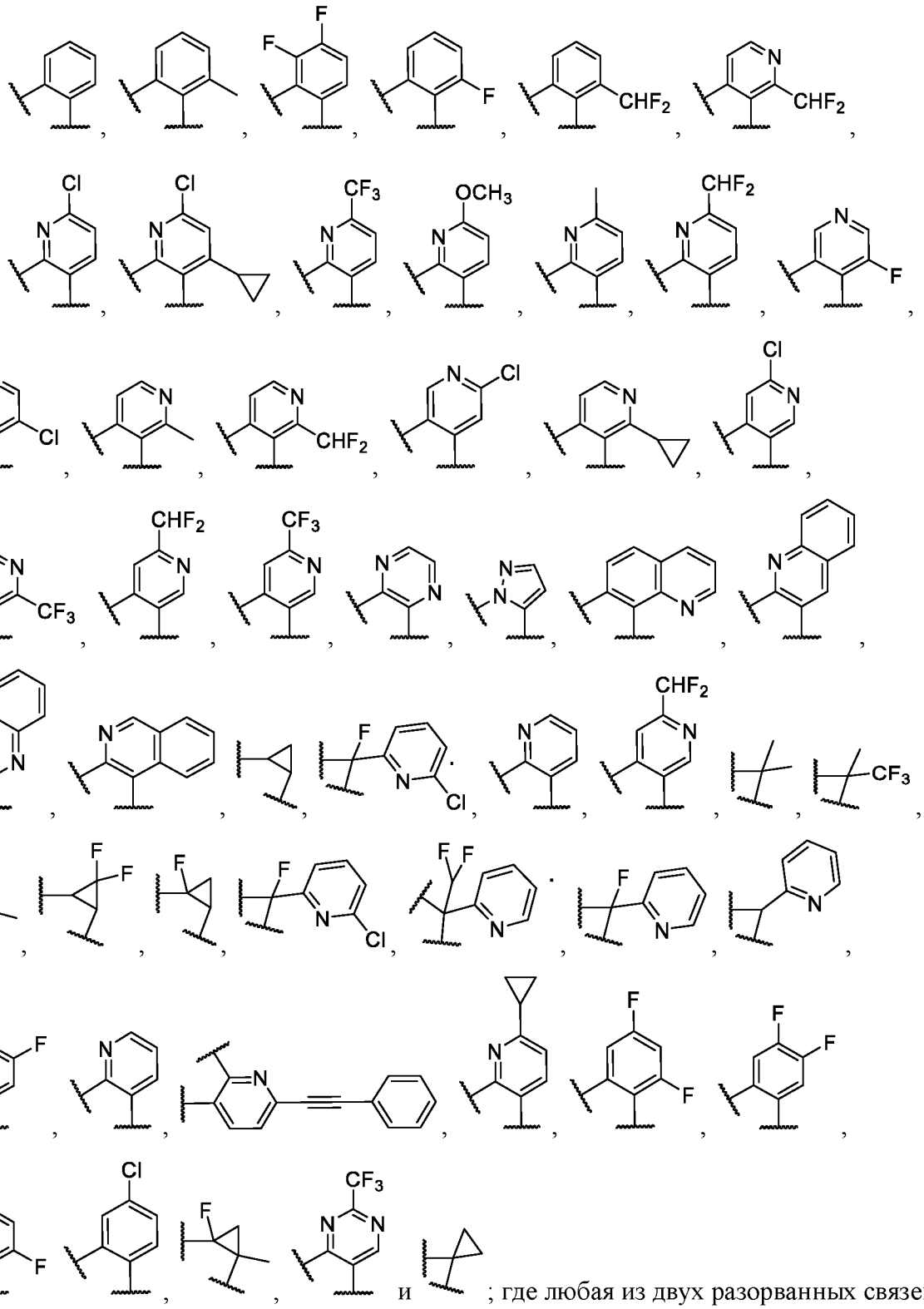
Z^8 представляет собой фтор;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1 или 2.

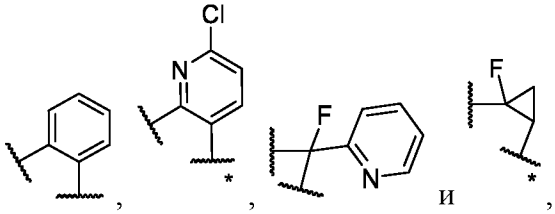
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (Iu), (Iu-1) или (Iu-2), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер представляет собой соединение, где

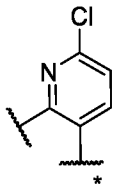
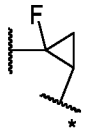
L^4 выбран из группы, состоящей из:



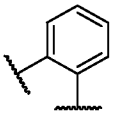
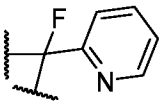
; где любая из двух разорванных связей может быть присоединена к L^5 или -CO- в -CO-NH-.

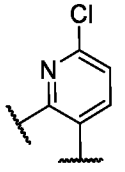
В определенных вариантах осуществления формулы (Iu-2) m3 равно 0; q равно 1 или 2; а L^4 выбран из группы, состоящей из



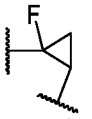



и когда L^4 представляет собой или , разорванная связь с * присоединена к -CO- из $-NR^8-CO-$. В определенных вариантах осуществления L^4 представляет собой


. В определенных вариантах осуществления L^4 представляет собой  .



В определенных вариантах осуществления L^4 представляет собой , где разорванная связь с * присоединена к -CO- из -NH-CO-. В определенных вариантах



осуществления L^4 представляет собой , где разорванная связь с * присоединена к -CO- из -NH-CO-.

В определенных вариантах осуществления формулы (Iu-2) m3 равно 1; n равно 0 или 2; q равно 1 или 2; а L^4 представляет собой  или  . В определенных вариантах осуществления L^4 представляет собой  . В определенных вариантах осуществления L^4 представляет собой  .

В определенных вариантах осуществления любой из формул (Iu), (Iu-1) или (Iu-2) по меньшей мере один Z^{12} представляет собой $-NH_2$.

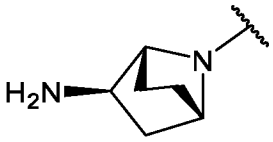
В определенных вариантах осуществления любой из формул (Iu), (Iu-1) или (Iu-2) R^1 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (Iu), (Iu-1) или (Iu-2) R^2 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления любой из формул (Iu), (Iu-1) или (Iu-2) R^2 представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления любой из формул (Iu), (Iu-1) или (Iu-2) R^2 представляет собой $-OCH_3$.

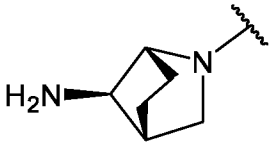
В определенных вариантах осуществления любой из формул (Iu), (Iu-1) или (Iu-2) R^{3a} представляет собой -CH3. В определенных вариантах осуществления любой из формул (Iu), (Iu-1) или (Iu-2) R^{3a} представляет собой циклопропил.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (Iu), (Iu-1) или (Iu-2) L^4 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и пиридила, необязательно замещенного 1–2 галогенами.

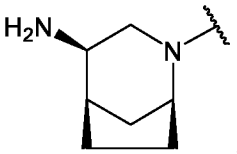
В определенных вариантах осуществления R^{16} представляет собой



. В определенных вариантах осуществления R^{16} представляет собой



. В определенных вариантах осуществления R^{16} представляет собой



.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, показанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер. В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, показанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления предложено соединение, показанное в таблице 1.

В определенных вариантах осуществления предложено соединение, показанное в таблице 1A, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер. В определенных вариантах осуществления предложено соединение, показанное в таблице 1A, или его фармацевтически приемлемая соль. В определенных вариантах осуществления предложено соединение, показанное в таблице 1A.

Специалисту в данной области техники известно, что каждый вариант осуществления группы (например, R^1), раскрытой в данном документе, может быть объединен с любым другим вариантом осуществления каждой из остальных групп

(например, R^{10}, R^{11}, Z^1, Z^8 и т. д.) для получения полного соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера, каждый из которых рассматривается в рамках объема данного раскрытия.

Способы и композиции

Предполагается, что пептидиларгининдеиминаза типа 4 (PAD4) вовлечена в целый ряд функций, включая регуляцию транскрипции, клеточного цикла, апоптоза, образование нейтрофильный внеклеточных ловушек (NET) и онкогенез. Экспрессия PAD4 ограничена клетками миелоидного ростка, в частности: нейтрофилами, эозинофилами и моноцитами/макрофагами.

В данном изобретении предложены соединения и композиции, способные ингибировать пептидиларгининдеиминазу типа 4 (PAD4), и, таким образом, в данном изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного пептидиларгининдеиминазой типа 4 (PAD4), включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера нуждающемуся в этом пациенту.

Термин «лечение» в контексте данного документа относится к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов. В целях настоящего изобретения полезные или необходимые результаты включают, помимо прочего, облегчение симптома и/или уменьшение выраженности симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В одном варианте осуществления термины «лечение» включают один или более из следующих компонентов: a) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); b) замедление или прекращение развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизацию заболевания или состояния, задержку ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния); и/или c) облегчение заболевания или состояния, например, обеспечение регрессии клинических симптомов, облегчение болезненного состояния, задержку прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление выживаемости.

В контексте данного документа термин «задержка» развития заболевания или состояния означает отсрочку, замедление, торможение, задержку, стабилизацию и/или

откладывание развития заболевания или состояния. Эта задержка может быть различной продолжительности, в зависимости от истории болезни и/или субъекта, который подлежит лечению.

Используемые в данном термины «предотвращать» или «предотвращение» относятся к схеме, которая предупреждает манифестацию заболевания или нарушения, так что клинические симптомы заболевания не развиваются. Таким образом, термин «профилактика» относится к введению терапии (например, введению терапевтического вещества) субъекту до обнаружения признаков заболевания у субъекта.

В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству, которое является эффективным для того, чтобы вызвать желаемый биологический или медицинский ответ, включая количество соединения, которого, при введении субъекту для лечения заболевания, достаточно для такого лечения заболевания или к количеству, которое является эффективным для защиты от заражения или начала заболевания. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т. д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать некоторый диапазон количеств. Как известно в данной области техники, эффективное количество может быть представлено в одной или более дозах, т. е. для достижения необходимого результата лечения может потребоваться однократная доза или многократные дозы. Эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических средств, а одно средство можно считать вводимым в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими средствами достигается или может быть достигнут необходимый или благоприятный результат. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений могут быть необязательно снижены из-за комбинированного действия (например, аддитивных или синергических эффектов) соединений.

«Пациент» и «субъект» относятся к людям, домашним животным (например, собакам и кошкам), сельскохозяйственным животным (например, крупному рогатому скоту, лошадям, овцам, козам и свиньям), лабораторным животным (например, мышам, крысам, хомякам, морским свинкам, свиньям, карманным животным, кроликам, собакам и обезьянам) и т. п. В определенных вариантах осуществления пациент является человеком.

Предполагалось, что протеинаргининдезиминазы (PAD) проявляют некоторый уровень субстратной специфичности, возможно связанный с их тканеспецифическим

профилем экспрессии. Например, кератины являются физиологическими субстратами PAD1 и PAD3, основной белок миелина и енолаза цитруллинируются PAD2, тогда как гистоны и факторы транскрипции цитруллинируются PAD4. In vitro PAD способны цитруллинировать различные субстраты, включая внутриклеточные и внеклеточные аргининсодержащие белки, пептиды и миметики пептидов, такие как этиловый эфир бензоиларгинина, часто используемые в биохимических анализах. Гидролиз пептидиларгинина до цитруллина удаляет положительный заряд и, следовательно, может влиять на фолдинг белка, его стабильность, активность и способность образовывать водородные связи. Более того, цитруллинированные белки у восприимчивых людей, таких как пациенты с ревматоидным артритом (РА), становятся неоантигенами и вызывают аутоиммунный ответ, ведущий к выработке антител к цитруллинированным белкам, известных как АСРА. Иммуногенные свойства цитруллинированных эпитопов, по-видимому, являются специфичными для РА, при этом АСРА обнаруживается у 75% пациентов с РА и проявляет 98% специфичность в отношении заболевания. РА представляет собой инвалидизирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением суставов и синовиальных тканей, болью и прогрессирующей деструкцией костей. АСРА может появиться за несколько лет до начала клинических проявлений РА, и их наличие коррелирует с прогнозом заболевания. АСРА рассматриваются не только как полезный биомаркер для диагностики РА и для прогнозирования тяжелого течения заболевания, но и предположительно способствуют патогенезу заболевания. Хотя антигены, распознаваемые АСРА, разнообразны и отличаются у разных пациентов с РА, сообщалось о ряде общих аутоантигенов: цитруллинированные формы виментина, энолаза, фибриноген, коллаген II и гистоны. Предполагается, что PAD4, а также PAD2 отвечают за генерацию цитруллинированных неоэпитопов при РА, поскольку их экспрессия повышена в воспаленной синовиальной оболочке. Основным источником этих ферментов являются нейтрофилы и макрофаги. Нейтрофилы являются наиболее многочисленными белыми кровяными клетками в кровообращении. Как важнейшие звенья раннего врожденного иммунного ответа, они быстро нацеливаются на очаги воспаления, в значительном количестве присутствуют в синовиальной оболочке при РА и, как было показано, вовлечены в патологию заболевания. Нейтрофилы также являются недолговечными и могут подвергаться воспалительным формам клеточной гибели, включая NETоз и некроптоз, которые участвуют в развитии воспаления в синовиальной оболочке при РА. Ряд доказательств указывает на предполагаемую роль цитруллинирования и АСРА в развитии РА. Генетические (аллель риска HLA-DR-SE) и экологические (курение, пародонтит)

факторы, связанные с РА, тесно связаны с цитруллинированием и АСРА. Множественные внутриклеточные и внеклеточные цитруллинированные белки (например, енолаза, виментин, фибриноген, гистоны, актин и коллаген) присутствуют в синовиальных тканях при РА, но отсутствуют в здоровой синовиальной ткани или синовиальной ткани, не пораженной РА. Более того, полиморфизмы PADI4 связаны с восприимчивостью к РА и были выявлены в крупных исследованиях GWAS. Сама PAD4 является мишенью аутоиммунного ответа, и у 13–18% пациентов с РА вырабатываются антитела к PAD4; было продемонстрировано, что эти аутоантитела активируют PAD4 путем модуляции потребности фермента в кальции, и связаны с повышенным риском прогрессирующего повреждения суставов, интерстициального заболевания легких и более слабым ответом на SOC.

В настоящее время не до конца понятно, что приводит к чрезмерному цитруллинированию при РА или даже у индивидуумов «в группе риска» развития РА. Предполагается, что стимуляция цитруллинирования синовиального белка может быть связана с клеточной гибелью/лизисом нейтрофилов, которые может происходить посредством одного из нескольких провоспалительных механизмов. Более того, существует гипотеза, согласно которой цитруллинированные белки не только выступают в качестве неоэпитопов, но и непосредственно вовлечены в патологию заболевания. Было высказано предположение о том, что PAD4 способствует воспалительным процессам при РА посредством образования неоэпитопов АСРА и образования АСРА-иммунных комплексов, которые могут способствовать дальнейшему цитруллинированию, воспалению и патологии посредством вовлечения Fc-рецепторов. Аберрантное цитруллинирование белка может также модифицировать функцию критических процессов в синовиальной оболочке при РА либо независимо, либо в ассоциации с родственными АСРА. Например, было продемонстрировано, что дифференцировка остеокластов связана с цитруллинированием белков и, что некоторые АСРА способны связываться с клетками-предшественниками остеокластов, способствуя дифференцировке и активации *in vitro* и стимуляции продукции IL-8. Более того, инфузия некоторых АСРА мышам вызывает IL-8-зависимую потерю костной массы и опосредованное IL-8 болевое поведение, а также усугубляет эрозию кости при артрите, индуцированном метилированным бычьим сывороточным альбумином.

Таким образом, ингибиторы PAD4 необходимо исследовать в качестве новых терапевтических средств для лечения АСРА-положительного РА (более 75% всех пациентов с РА), когда заболевание может усугубляться цитруллинированием и иммунными комплексами АСРА и других видов РА. Исследования на животных

с использованием нокаутных животных (KO) или ингибиторов PAD предоставили дополнительное обоснование для применения ингибиторов PAD4 при лечении РА. Например, в моделях хронического воспаления суставов, таких как артрит, индуцированный коллагеном (CIA) или артрит, индуцированный глюкозо-6-фосфатизомеразой, мыши с нокаутом гена PAD4 (DBA/1J) демонстрируют улучшение клинических (снижение приблизительно на 60%) и гистологических показателей, снижение титра антител и снижение некоторых провоспалительных цитокинов. Точно так же профилактическое лечение ковалентными ингибиторами пан-PAD, такими как хлорамидин и BB-хлорамидин, или обратимым PAD4-специфическим ингибитором GSK199 в мышиной модели CIA приводило к улучшению клинических и гистологических показателей, снижению титра антител и распространения эпитопов, уменьшению количества цитруллинированных белков в суставах и переходу от провоспалительного ответа к ответу на иммунологическим ответам, ведущим к разрешению заболевания.

Помимо РА, также было показано, что активированная PAD4 необходима и достаточна для цитруллинирования гистона H3 на нейтрофильных внеклеточных ловушках (NET). Поэтому считается, что PAD4 может участвовать в формировании NET и цитруллинировании дополнительных белков, связанных с этими структурами. NET состоят из хроматина и ядерных, цитоплазматических и гранулярных белков, экструдированных из нейтрофилов во время запрограммированной гибели клеток, известной как NETоз. NETоз часто рассматривается как палка о двух концах, потому что, хотя он является частью нормальной антимикробной защиты, чрезмерное образование NET и/или дефектный клиренс NET вызывают воспалительные реакции. NETоз приводит к высвобождению цитруллинированных белков, ферментов гранул, антимикробных белков и комплексов ДНК–белки, которые могут становиться неоантигенами и стимулировать аутоиммунитет у восприимчивых индивидуумов. Более того, активные PAD высвобождаются в ходе NETоза и могут цитруллинировать клеточные белки, связанные с NET, и внеклеточные белки в синовиальной оболочке или сосудистой сети. Также предполагалось, что NET служат каркасами для тромбоза. По этой причине возникло предположение, что NETоз усугубляет аутоиммунные и другие воспалительные заболевания с нейтрофильной инфильтрацией. Таким образом, предполагалось, что нацеливание на PAD4 может иметь терапевтический потенциал при заболеваниях, связанных со стерильным воспалением. Мыши с нокаутом гена PAD4 демонстрируют улучшенный исход, защиту от повреждения тканей и органов, снижение параметров заболевания и ослабление маркеров NETаза в нескольких мышиных моделях острого или

хронического поражения, таких как модель стеноза при тромбозе глубоких вен, ишемии/реперфузии миокарда, LPS-эндотоксического шока и сепсиса путем перевязки и пункции слепой кишки (CLP). Более того, ковалентные ингибиторы пан-PAD, такие как BB-хлорамидин, хлорамидин или YW3-56, приводили к снижению клинических, воспалительных, гистопатологических и механических конечных точек, ослаблению NETоза и улучшенному исходу в различных моделях хронических и острых воспалительных заболеваний, включая мышиную модель MRL/lpr волчанки, геморрагический шок у крыс, мышиную модель CLP-индуцированного сепсиса, мышиную модель DSS-индуцированного колита, мышиную модель $ApoE^{-/-}$ атеросклероза и диеты с высоким содержанием жиров, мышиную модель заживления ран при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете. Таким образом, ингибиторы PAD4 могут обладать терапевтическим потенциалом при лечении заболеваний, связанных с патологическими последствиями NETоза помимо РА, таких как системная красная волчанка, синдром антифосфолипидных антител, васкулит мелких сосудов, колит, тромбоз, атеросклероз, сепсис, диабет и другие.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное пептидиларгининдеиминазой типа 4 (PAD4), представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз, анкилозирующий спондилит, рак, хронический лимфоцитарный лейкоз, колит, волчанку, системную красную волчанку, кожную красную волчанку, ревматоидный артрит, рассеянный склероз или язвенный колит. Соответственно, предложен способ лечения острого лимфоцитарного лейкоза, анкилозирующего спондилита, рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колита, волчанки, системной красной волчанки, кожной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза или язвенного колита, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера нуждающемуся в этом пациенту.

Поскольку PAD4 может способствовать возникновению и прогрессированию РА, ингибиторы PAD4 можно рассматривать в качестве профилактического средства для индивидуумов, которые подвержены риску развития клинического РА, что определяется положительной реакцией на АСРА, наличием РА в семейном анамнезе, воздействием факторов окружающей среды, генетической предрасположенностью и наличием артралгии.

В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение

представляет собой воспалительный артрит. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой системную волчанку. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой васкулит. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой кожную красную волчанку. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой псориаз. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой фиброзное заболевание легких, такое как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ). В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой фибропролиферативное заболевание легких. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой ревматоидный артрит с поражением суставов и/или легких. В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой кислотно-индуцированное поражение легких, акне (PAPA), острый лимфоцитарный лейкоз, острый респираторный дистресс-синдром, болезнь Аддисона, гиперплазию надпочечников, адренокортикальную недостаточность, старение, СПИД, алкогольный гепатит, алкогольный гепатит, алкогольную болезнь печени, аллерген-индуцированную астму, аллергический бронхолегочный аспергиллез, аллергический конъюнктивит, алопецию, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, боковой амиотрофический склероз, и потерю массы тела, стенокардию, ангионевротический отек, ангидротическую эктодермальную дисплазию-ID, анкилозирующий спондилит, воспаление переднего отрезка глаза, антифосфолипидный синдром, афтозный стоматит, аппендицит, артрит, астму, атеросклероз, атопический дерматит, аутоиммунные заболевания, аутоиммунный гепатит, воспаление, вызванное укусом пчелы, болезнь Бехчета, синдром Бехчета, паралич Белла, бериллиоз, синдром Блау, боль в костях, бронхиолит, ожоги, бурсит, рак, гипертрофию сердца, туннельный синдром запястья, катаболические нарушения, катаракту, аневризму головного мозга, воспаление, вызванное химическими раздражителями, хориоретинит, хроническую сердечную недостаточность, хроническую болезнь легких недоношенных, хронический лимфоцитарный лейкоз, хроническую обструктивную болезнь легких, колит, комплексный регионарный болевой синдром, заболевание соединительной ткани, язву роговицы, болезнь Крона, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, криптококкоз, муковисцидоз, дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (DIRA), дерматит, эндотоксемический дерматит,

дерматомиозит, диффузную внутреннюю глиому моста головного мозга, эндометриоз, эндотоксемию, эпикондилит, эритробластопению, семейную амилоидотическую полинейропатию, семейную холодовую крапивницу, семейную средиземноморскую лихорадку, задержку роста плода, глаукому, гломерулярную болезнь, гломерулярный нефрит, подагру, подагрический артрит, болезнь «трансплантат против хозяина», заболевания кишечника, травму головы, головную боль, потерю слуха, заболевание сердца, гемолитическую анемию, пурпуру Хеноха — Шолейна, гепатит, синдром наследственной периодической лихорадки, опоясывающий и простой герпес, ВИЧ-1, гиперкальциемию, гиперхолестеринемию, гипериммуноглобулинемию D с рецидивирующей лихорадкой (HIDS), гипопластическую и другие анемии, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, синдром недержания пигмента, инфекционный мононуклеоз, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание легких, воспалительную невропатию, воспалительную боль, воспаление, вызванное укусом насекомого, ирит, воспаление, вызванное раздражителем, ишемию/реперфузию, ювенильный ревматоидный артрит, кератит, заболевание почек, поражение почек, вызванное паразитарными инфекциями, поражение почек, вызванное паразитарными инфекциями, профилактику отторжения трансплантата почки, лептоспироз, лейкоз, синдром Леффлера, поражение легких, фиброзное заболевание легких, волчанку, волчаночный нефрит, лимфому, менингит, мезотелиому, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Макла — Уэллса (крапивница, глухота, амилоидоз), рассеянный склероз, истощение мышц, мышечную дистрофию, миастению гравис, миокардит, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, миозит, назальный синусит, некротизирующий энтероколит, мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом (NOMID), нефротический синдром, неврит, невропатологические заболевания, неаллерген-индуцированную астму, ожирение, глазную аллергию, неврит диска зрительного нерва, трансплантацию органов, остеоартрит, средний отит, болезнь Педжета, боль, панкреатит, болезнь Паркинсона, пемфигус, перикардит, периодическую лихорадку, пародонтит, перитонеальный эндометриоз, коклюш, фарингит и аденит (синдром PFAPA), воспаление, вызванное растительными раздражителями, пневмонию, пневмонит, пневмосистемную инфекцию, воспаление, вызванное ядовитым плющом/маслом урушиола, узелковый полиартериит, полихондрит, поликистоз почек, полимиозит, псориаз, псориаз, псориаз, псориаз, психосоциальные стрессовые заболевания, болезнь легких, легочную гипертензию, легочный фиброз, гангренозную пиодермию, пиогенный стерильный артрит, заболевание почек, заболевание сетчатки, ревматический кардит, ревматическую болезнь,

ревматоидный артрит, саркоидоз, себорею, сепсис, сильную боль, серповидно-клеточную анемию, болезнь, вызванную диоксидом кремния, синдром Шегрена, кожные заболевания, апноэ во сне, солидные опухоли, поражение спинного мозга, синдром Стивенса — Джонсона, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, солнечный ожог, височный артериит, теносиновит, тромбоцитопению, тиреоидит, трансплантацию тканей, периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS), токсоплазмоз, трансплантацию, травматическое поражение головного мозга, туберкулез, диабет 1 типа, диабет 2 типа, язвенный колит, крапивницу, увеит, гранулематоз Вегенера, интерстициальную болезнь легких, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, синдром Шегрена, болезнь Альцгеймера, ассоциированную с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), склеродермию или CREST-синдром.

В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой одно или более из следующих заболеваний: васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), антифосфолипидный синдром, псориаз, воспалительные заболевания легких, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), острое поражение легких (ОПЛ), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), муковисцидоз (МВ) и ОРДС, вызванный COVID-19.

В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой одно или более из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, рассеянного склероза или рака.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I)-(Iv), или показанное в таблицах 1 и 1A, или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Фармацевтические композиции соединений формулы (I)-(Iv) можно вводить в виде однократных или множественных доз с помощью любого из принятых способов введения агентов, имеющих сходное применение, например, как описано в этих патентах и патентных заявках, включенных посредством ссылки, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно, в виде ингалянта или через импрегнированное или покрытое

устройство, такое как стент, например, или цилиндрический полимер, введенный в артерию.

В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, проявляют высокую ингибирующую активность в отношении PAD4 в анализе цельной крови.

В одном аспекте описанные в данном документе соединения можно вводить перорально. Введение можно осуществлять посредством, например, капсулы или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение формулы (I)-(Iv), или показанное в таблицах 1 и 1A, или его фармацевтически приемлемую соль, соединение обычно разбавляют наполнителем и/или заключают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент выступает в качестве разбавителя, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выступает в качестве несущей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Следовательно, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, леденцов, пакетов-саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

Некоторые примеры приемлемых эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акациевую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие средства; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и ароматизаторы.

Композиции в некоторых вариантах осуществления могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим

фармацевтическим эксципиентом (например, таблетка, капсула, ампула). Соединения обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления для перорального введения каждая единица дозирования содержит от около 10 мг до около 1000 мг соединения, описанного в данном документе, например, от около 50 мг до около 500 мг, например, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг. В других вариантах осуществления в случае парентерального введения каждая единица дозирования содержит от 0,1 до 700 мг соединения, описанного в данном документе. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно будет определяться врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, которое необходимо лечить, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение и его относительную активность, возраст, массу тела и ответ отдельного субъекта, а также тяжесть симптомов субъекта.

В некоторых вариантах осуществления уровни доз соединения формулы (I)-(Iv) или показанного в таблицах 1 и 1А могут составлять от 0,1 мг до 100 мг на килограмм массы тела в сутки, например, от около 1 мг до около 50 мг на килограмм, например, от около 5 мг до около 30 мг на килограмм. Такие уровни доз в некоторых случаях могут быть применимы при лечении указанных выше состояний. В других вариантах осуществления уровни доз могут составлять от около 10 мг до около 2000 мг на субъекта в сутки. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с несущей средой для получения единичной лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от хозяина, проходящего лечения, и конкретного способа введения. Стандартные лекарственные формы могут содержать от 1 мг до 1000 мг действующего вещества.

Соединения, раскрытые в данном документе, или их фармацевтически приемлемая соль могут вводиться субъекту в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение желаемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере около одного дня, по меньшей мере около одной недели, по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев или дольше. В одном варианте соединение вводят ежедневно или в соответствии с прерывистым графиком. В одном варианте соединение вводят ежемесячно. В одном варианте соединение вводят каждые два месяца. В одном варианте

соединение вводят каждые три месяца. В одном варианте соединение вводят каждые четыре месяца. В одном варианте соединение вводят каждые пять месяцев. В одном варианте соединение вводят каждые 6 месяцев.

Дозировка или частота дозирования соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли может быть скорректирована в течение курса лечения на основании суждений назначающего врача. Соединение можно вводить субъекту (*например*, человеку) в эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления соединение вводят один раз в сутки.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. Характеристика таких композиций как однородных до придания им лекарственной формы означает, что активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделять на единичные лекарственные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с образованием лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислых сред желудка. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от распадения в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или с отсроченным высвобождением. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать разнообразные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики возникновения ревматоидного артрита (РА), включающий введение терапевтически эффективного количества раскрытого в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту.
В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения РА, включающий введение терапевтически эффективного количества раскрытого в данном документе

соединения или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. В определенных вариантах осуществления способ включает введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими средствами. В определенных вариантах осуществления субъект, возможно, ранее не получал лечение (не проходил лечение) в связи с РА. В определенных вариантах осуществления субъект, возможно, ранее получал лечение (проходил лечение) в связи с РА.

В определенных вариантах осуществления соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль предназначено для применения при производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита у субъекта (*например*, человека).

Также в настоящем описании раскрыто соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом лечении или для задержки развития РА.

Также в настоящем описании раскрыто соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом лечении РА.

В определенных вариантах осуществления раскрытое в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы в качестве исследовательского инструмента (например, для изучения ингибирования PAD4 у субъекта или *in vitro*).

Представлены наборы, которые включают соединение формулы (I)-(Iv) или показанное в таблицах 1 и 1А, или его фармацевтически приемлемую соль, а также подходящая упаковка. В одном варианте осуществления набор дополнительно включает инструкции по применению. В одном аспекте набор включает соединение формулы (I)-(Iv) или показанное в таблицах 1 и 1А, или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению соединений для лечения заболеваний или состояний, описанных в данном документе.

Представлены изделия, включающие соединение формулы (I)-(Iv) или его фармацевтически приемлемую соль в подходящем контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, готовый наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

Комбинированная терапия

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, подходящее для лечения ревматоидного артрита, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, с одним или более дополнительными терапевтическими средствами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем документе, и одним или более дополнительными терапевтическими средствами, так чтобы в организме пациента присутствовали терапевтически эффективные количества каждого средства. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

Совместное введение включает введение однократных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения однократных доз одного или более дополнительных терапевтических средств. Например, соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить в течение секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, а затем в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств. В качестве альтернативы сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств, после чего в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе. В других вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в данном

документе, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств. В еще одних вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу соединения, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, находится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами в единичной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I)-(Iv) или показанное в таблицах 1 и 1A, составляется в виде таблетки, которая необязательно может содержать одно или более других соединений, применимых для лечения по целевому показанию. В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются подходящими для введения один раз в день. В других вариантах осуществления таблетки подходят для дозирования два раза в сутки.

Комбинированные препараты

В одном варианте осуществления раскрытое в настоящем документе соединение, такое как соединение формулы (I)-(Iv) или показанное в таблицах 1 и 1A, можно комбинировать с одним или более другими активными агентами.

Например, в некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение, такое как соединение формулы (I)-(Iv) или показанное в таблицах 1 и 1A, можно использовать в комбинации с традиционным синтетическими и целевыми синтетическими противоревматическими лекарственными средствами, модифицирующими заболевание (DMARD) или биологическими DMARD из-за ортогональных или комплементарных механизмов действия.

Один или более активных агентов могут быть выбраны из ингибиторов протеина 14-3-3 эта, ингибиторов 5-липоксигеназы, ингибиторов тирозинкиназы Abl, агонистов рецептора АКТГ, агонистов рецептора аденозина A3, ингибиторов аденозиндезаминазы, ингибиторов рибозилциклазы-1, модуляторов рибозилциклазы-1, ингибиторов фактора рибозилирования 6, лигандов адренокортикотрофического гормона, ингибиторов аггреканазы-2, модуляторов альбумина, ингибиторов фактора транскрипции AP1, ингибиторов базигина, ингибиторов белка Bcr, ингибиторов антигена B-лимфоцитов

CD19, ингибиторов антигена B-лимфоцитов CD20, модуляторов антигена B-лимфоцитов CD20, ингибиторов лиганда стимулятора B-лимфоцитов, модуляторов рецептора брадикинина, ингибиторов гена BRAF, ингибиторов аминотрансферазы разветвленных аминокислот 1, ингибиторов бромодоменсодержащего белка, ингибиторов тирозинкиназы BTK, антагонистов кадхерина-11, ингибиторов кальциневрина, ингибиторов кальциевых каналов, ингибиторов карбоновых ангидраз, ингибиторов катепсина K, ингибиторов катепсина S, антагонистов хемокинов CCR1, антагонистов хемокинов CCR2, модуляторов гена CCR3, хемокиновых антагонистов CCR5, антагонистов CD126, модуляторов CD29, модуляторов CD3, агонистов CD39, агонистов CD4, антагонистов CD4, ингибиторов лигандов CD40, антагонистов рецепторов лигандов CD40, модуляторов рецепторов лигандов CD40, антагонистов CD52, агонистов CD73, модуляторов CD79b, антагонистов CD80, антагонистов CD86, антагонистов CD95, ингибиторов молекул клеточной адгезии, ингибиторов холинкиназы, стимуляторов кластерина, ингибиторов фактора комплемента C5, стимуляторов фактора комплемента, ингибиторов C-реактивного белка, антагонистов CSF-1, ингибиторов лиганда хемокина CXC10, антагонистов хемокина CXCR4, ингибиторов ингибитора циклин-зависимой киназы 1, ингибиторов циклин-зависимой киназы-2, ингибиторов циклин-зависимой киназы-4, ингибиторов циклин-зависимой киназы-5, ингибиторов циклин-зависимой киназы-6, ингибиторов циклин-зависимой киназы-7, ингибиторов циклин-зависимой киназы-9, ингибиторов циклооксигеназы 2, модуляторов циклооксигеназы 2, ингибиторов циклооксигеназы, ингибиторов цитозольной фосфолипазы A2, модуляторов цитотоксического T-лимфоцитарного протеина-4, стимуляторов цитотоксического T-лимфоцитарного протеина-4, ингибиторов DHFR, ингибиторов диаминоацетилтрансферазы, ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы, ингибиторов фактора элонгации 2, ингибиторов лиганда эотаксина 2, антагонистов простаноидных рецепторов EP4, агонистов рецепторов эритропоэтина, лигандов Fas, ингибиторов лиганда FGF-2, модуляторов FK506-связывающего белка-12, антагонистов фолатов, агонистов рецепторов фолатов, антагонистов бета-рецепторов фолатов, модуляторов рецепторов фолатов, ингибиторов лиганда фракталкина, ингибиторов тирозинкиназы Fyn, антагонистов рецептора 15, связанного с G протеином, модуляторов рецептора ГАМК A, агонистов глюкокортикоидов, антагонистов глюкокортикоидов, глюкокортикоид-индуцированных стимуляторов лейциновых застежек, ингибиторов лиганда ГМ-КСФ, антагонистов рецептора ГМ-КСФ, модуляторов рецептора ГМ-КСФ, ингибиторов лиганда белка альфа, регулирующего рост, ингибиторов H+ K+ АТФазы, антагонистов рецепторов гистамина H4, ингибиторов гистондеацетилазы, ингибиторов гистондеацетилазы-6, ингибиторов

белка ВИЧ-1 gp120, модуляторов антигена HLA класса II DQ-2 альфа, ингибиторов антигена HLA класса II, модуляторов антигена HLA класса II, ингибиторов семейства Hsp 70, ингибиторов фактора-1, индуцируемого гипоксией, стимуляторов гена IFNB, ингибиторов I-каппа B киназы бета, ингибиторов I-каппа B киназы, антагонистов IL-1, агонистов IL-10, агонистов IL-11, антагонистов IL-12, антагонистов IL-15, антагонистов IL-17, модуляторов рецепторов IL-17, ингибиторов лигандов IL-8, агонистов IL-2, антагонистов IL-2, антагонистов IL-21, антагонистов IL-23, антагонистов IL-3, агонистов IL-4, антагонистов IL-6, модуляторов рецепторов IL-6, нейтрализующих человеческих антител IL-6, анти-IL6 антител, антагонистов иммуноглобулина, агонистов иммуноглобулина G1, антагонистов иммуноглобулина G1, модуляторов иммуноглобулина G1, антагонистов иммуноглобулина G2, модуляторов иммуноглобулина G2, модуляторов иммуноглобулина гамма Fc рецептора II, антагонистов иммуноглобулина гамма Fc рецептора IIB, модуляторов иммуноглобулина каппа, антагонистов иммуноглобулина M, ингибиторов индуцибельной синтазы оксида азота, ингибиторов инозинмонофосфатдегидрогеназы, сенсибилизаторов инсулина, антагонистов интегринов альфа-1/бета-1, антагонистов интегринов альфа-4/бета-1, антагонистов интегринов альфа-9, антагонистов интегринов, лигандов интерферона бета, лигандов интерферона гамма, ингибиторов лиганда интерлейкина 17A, ингибиторов лиганда интерлейкина 17F, ингибиторов лиганда интерлейкина 23A, лигандов интерлейкина, антагонистов рецептора интерлейкина 17A, ингибиторов лиганда интерлейкина-1 бета, лигандов интерлейкина-10, лигандов интерлейкина-2, лигандов интерлейкина-4, ингибиторов лигандов интерлейкина-6, ингибиторов Itk тирозинкиназы, ингибиторов JAK тирозинкиназы, ингибиторов Jak1 тирозинкиназы, ингибиторов Jak2 тирозинкиназы, ингибиторов гена JAK3, ингибиторов Jak3 тирозинкиназы, ингибиторов Jun N терминальной киназы, модуляторов калиевый потенциал-управляемого канала-3 KCNA, модуляторов Kelch-подобного ECH ассоциированного белка-1, ингибиторов Kit тирозинкиназы, модуляторов LanC-подобного белка-2, антагониста рецептора лейкотриена BLT, ингибиторов гена LITAF, антагонистов рецептора функционального антигена лимфоцитов-3, ингибиторов тирозинкиназы Lyn, модуляторов макрофагального маннозного рецептора 1, ингибиторов MAdCAM, модуляторов MAP-киназы, ингибиторов гена MAP3K2, ингибиторов MAPKAPK5, Ингибиторы матриксной металлопротеазы, ингибиторов гена MCL1, ингибиторов протеинкиназы MEK, ингибиторов протеинкиназы MEK-1, ингибиторов протеинкиназы MEK-2, ингибиторы мембранной медь-аминоксидазы, ингибиторов металлопротеазы-2, ингибиторов металлопротеазы-9, метилпреднизолона, ингибиторов лиганда мидкина, митохондриальных стимуляторов

белков теплового шока с молекулярной массой 10 кДа, ингибиторов комплекса 1 mTOR, ингибиторов mTOR, стимуляторов рибозилтрансферазы NAD ADP, ингибиторов гена NAMPT, стимуляторов ингибитора NF каппа B, ингибиторов гена NFAT, стимуляторов гена NFE2L2, антагонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, модуляторов рецепторов NK-клеток, антагонистов активирующих NK-рецепторов NKG2 A B, антагонистов активирующих NK-рецепторов NKG2 D, стимуляторов ядерного эритроидного 2-родственного фактора 2, ингибиторов ядерного фактора каппа B, модуляторов ядерного фактора каппа B, ингибиторов ядерного фактора каппа B p105, агонистов рецепторов опиоидного фактора роста, антагонистов опиоидного рецептора дельта, антагонистов фактора дифференцировки остеокластов, ингибиторов лиганда фактора дифференцировки остеокластов, ингибиторов оксидоредуктазы, агонистов пуриноцепторов P2X7, ингибиторов p38 MAP киназы альфа, ингибиторов p38 MAP киназы, ингибиторов PDE 4, ингибиторов PDE 5, агонистов рецептора PDGF, антагонистов рецептора PDGF, ингибиторов лиганда PDGF-B, ингибиторов гена PERK, ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы дельта, ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы гамма, ингибиторов фосфолипазы A2, антагонистов рецептора фактора активации тромбоцитов, агонистов PPAR гамма, модуляторов белка 1 программируемой клеточной гибели, стимуляторов простагландин D синтазы, ингибиторов пептидиларгинин дейминазы, ингибиторов белковых тирозинкиназ, ингибиторов белка биосинтеза пурина PurH, ингибиторов Rho-ассоциированной протеинкиназы 2, ингибиторы сепразы, модуляторов преобразователя сигналов CD24, ингибиторов сигнальной трансдукции, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера-2, модуляторов сфингозин-1-фосфат фосфатазы, ингибиторов гена STAT3, стимуляторов супероксиддисмутазы, ингибиторов тирозинкиназы семейства SYK, ингибиторов тирозинкиназы Syk, ингибиторов синдекана-1, антагонистов T-клеточных рецепторов, модуляторов T-клеточных рецепторов, ингибиторов гликопротеина CD28 поверхности T-клеток, стимуляторов гликопротеина CD28 поверхности T-клеток, модуляторов TAK1 связывающего белка, модуляторов талина, ингибиторов антигена дифференцировки T-клеток CD6, ингибиторов гликопротеина CD8 поверхности T-клеток, модуляторов тенасцина, агонистов TGF бета, агонистов тимулина, антагонистов TLR-2, антагонистов TLR-4, антагонисты TLR-9, ингибиторов лиганда TNF альфа, модуляторов лиганда TNF альфа, антагонистов TNF, ингибиторов гена TNF, модуляторов рецептора TNF, ингибиторов гена TNFSF11, ингибиторов фактора транскрипции p65, ингибиторов фактора транскрипции RelB, модуляторов трансферрина, антагонистов рецептора фактора некроза опухоли 13C, ингибиторов лиганда фактора некроза опухоли 15, ингибиторов лиганда фактора некроза

опухоли 13, ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли, антагонистов рецептора IL-1 типа I, антагонистов рецептора TNF типа I, модуляторов рецептора TNF типа II, неуточненных агонистов GPCR, антагонистов рецептора VEGF, антагонистов рецептора VEGF-2, модуляторов рецептора VEGF-2, ингибиторов лиганда VEGF-B, ингибиторов белка X-сцепленного ингибитора апоптоза или ингибиторов тирозинкиназы Zap70.

Примеры активных агентов, которые можно комбинировать с описанными в данном документе соединениями, включают аннексин V-128, меченый 99mTc, абатацепт, биоаналог абатацепта, ABBV-257, ABT-122, ABT-494, акалабрутиниб, ацеклофенак, актарит, AdMSC, MS-392, адалимумаб, биоаналог адалимумаба, биоподобный адалимумабу лекарственный препарат, AK-106, ALX-0061, аминоптерин, анакинра, биоанакинра, биоподобный анакинре лекарственный препарат, ARG-301, ASLAN-003, ASP-5094, AT-132, AZD-9567, барицитиниб, BI-655064, бимекизумаб, BiP (ревматоидный артрит), BLHP-006, блисибимод, BMS-986104, BMS-986142, ABBV-105, BTT-1023, канакинумаб, картистем, CCX-354, CD24-IgFc, целекоксиб, цердулатиниб, цертолизумаб пегол, CF-101, CFZ-533, CHR-5154, цибинетид, циклоспорин, клазакизумаб, CNTO-6785, кортикотропин, CR-6086, CreaVax-RA, CWG-92, CWG-940, Cx-611, DE-098, DEN-181, дефлазакорт, ревмавакс, деносумаб, диацереин, диклофенак, E-6011, моноглицериды эйкозапентаеновой кислоты, этанерцепт, биоаналог этанерцепта, биоподобный этанерцепту лекарственный препарат, этодолак, эторикоксиб, филготиниб, фосдагрокорат, герилимзумаб, гинзенозид C-KK, гивиностат, козьи поликлональные антитела, голимумаб, GS-5745, GS-9876, GSK-3196165, HM-71224, HMPL-523, гиалуронат натрия, IB-RA (инъекционный, ревматоидный артрит), IB-RA (пероральный, ревматоидный артрит), ICP-022, игуратимод, IMD-2560, имидазола салицилат, инфликсимаб, биобеттер инфликсимаба, биоаналог инфликсимаба, CT-P13, INSIX RA, биоподобный адалимумабу интерферону гамма лекарственный препарат, интерлейкин-2 (инъекционный), биоподобный интерлейкину-2 лекарственный препарат, INV-103, IR-501, итолизумаб, JNJ-40346527, Ka Shu Ning, KD-025, кетопрофен + омепразол, лефлуномид, лензилумаб, LLDT-8, LNP-1955, лумиракоксиб, LY-3090106, маситиниб, маврилимумаб, MBS-2320, MEDI-5117, мелоксикам, метотрексат, MGD-010, мизопростол + диклофенак, MM-A01-01, монализумаб, MORAb-022, MPC-300-IV, MRC- 375, набуметон, намилумаб, напроксен + эзомепразол, напроксен + эзомепразол стронций, окаратузумаб, офатумумаб, OHR-118, олокизумаб, OM-89, напроксен для приема один раз в сутки (пероральное контролируемое высвобождение, боль), ONO-4059, оралгам, озорализумаб, пефицитиниб, пелубипрофен, PF-06687234, пиперидона гидрохлорид, пироксикам, преднизолон, преднизолон, проселл, просорба, PRT-2607, PRTX-100, PRX-

167700, QBSAU, рабесимод, RCT-18, рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к CD22 (в/в инфузия), Lonn Ryonn Pharma/SinoMab Bioscience (Шэньчжэнь), RA-Curcusome, антагонист рецептора рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 (ревматоидный артрит), рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, мутант рекомбинантного рецептора TNF 2-слитый белок, RG-6125, RhuDex, рифабутин + кларитромицин + клофазимин, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, Toritz, биоподобный ритуксимабу лекарственный препарат, RPI-78, SAN-300, сарилумаб, SBI-087, селициклиб, SHR-0302, сирукумаб, спебрутиниб, SSS-07, KDDF-201110-06, Syn-1002, T-5224, TAB-08, такролимус, TAK-020, TAK-079, таренфлурбил (трансдермальный спрей, кожные заболевания/ревматоидный артрит), технеций Tc 99m тилманоцепт, технеция [99Tc] метилендифосфонат, теноксикам, Debio-0512, тоцилизумаб, тофацитиниб, тофацитиниб цитрат, яйца Trichuris suis, мезенхимальные стволовые клетки, полученные из пуповины (в/в, РА/болезнь печени), устекинумаб, VAY-736, VB-201, WF-10, XmAb-5871, YHB-1411-2 или YRA-1909.

В определенных вариантах осуществления соединение, раскрытое в данном документе, можно комбинировать с ингибитором белка 14-3-3 эта, таким как моноклональные антитела к AGX-020 (ревматоидный артрит) или Augurex; ингибитором 5-липоксигеназы, таким как дарбуфелон, тебуфелон, ZD-2138, эталоциб, PGV-20229, L-708780, T-0757, T-0799, ZM-216800, L-699333, BU-4601A или SKF-104351; ингибитором 5-липоксигеназы/циклооксигеназы, таким как теноксикам, ликофелон, тенидап, тепоксалин, флобуфен, SKF-86002, WY-28342 или CI-986; или агонистом 5-липоксигеназы/PPAR гамма, таким как эталоциб; ингибитором тирозинкиназы Abl/ингибитором белка Bcr/ингибитором тирозинкиназы Kit/антагонистом рецептора PDGF/или ингибиторами сигнальной трансдукции, такими как иматиниб; агонистом рецептора АКТГ/лигандом адренокортикотропного гормона/агонистом рецептора опиоидного фактора роста, таким как FAR-404, или ацетат метенкефалина + ацетат тридеактида; агонистом аденозинового рецептора A3, таким как CF-101 (пиклиденозон); ингибитором аденозиндезаминазы, таким как кладрибин, пентостатин или FR-221647; ингибитором АДФ-рибозилциклазы-1, таким как даратумумаб; модулятором АДФ-рибозилциклазы-1/ингибитором синдекана-1, таким как индатуксимаб равтанзин; ингибитором фактора 6 рибозилирования АДФ, таким как NAV-2729; лигандом адренокортикотропного гормона, таким как кортикотропин или Mallinckrodt; ингибиторами гена аггреканазы-2/TNF, такими как GIBH-R-001-2; модуляторами альбумина, такими как ONS-1210; модуляторами альбумина/антагонистами IL-6, такими как ALX-0061 (вобарилизумаб); модуляторами альбумина/ингибиторами лиганда TNF

альфа, такими как HOT-3010; ингибитором фактора транскрипции AP1/нуклеарного фактора каппа B, таким как астаренфлурбил или SP-100030; конъюгатами анти-TNF-стероидное антитело-лекарственное средство (анти-TNF-GRM), такими как ABBV-3373; ингибиторы басигина/аминотрансферазы 1 аминокислот с разветвленной цепью/ингибиторами металлопротеазы-9/ингибиторами металлопротеазы-2, такими как ERG-240; ингибиторами BET, такими как GSK-3358699; биспецифическим анти-CD86/IL-10, таким как APVO-210; биспецифическим гуманизированным моноклональным антителом, направленным против BAFF и IL-17A, таким как тибулизумаб; конъюгатом биспецифическое антитело-пептид (BAFF/ICOSL), таким как AMG-570; ингибиторами антигена B-лимфоцитов CD19, такими как MDX-1342; ингибиторами антигена B-лимфоцитов CD19/антагонистами Fc-рецептора IIB иммуноглобулина гамма, такими как XmAb-5871; ингибиторами антигена B-лимфоцитов CD20, такими как окрелизумаб, офатумумаб, ритуксимаб, ABP-798, Maball, Mabtas, Reditux, Zytux, вельтузумаб, окаратузумаб, BLX-301, IDEC-102, ABP-798, GP-2013, MK-8808, HLX-01, CT-P10, TL-011, PF-05280586, IBPM-001RX, IBI-301, AME-133v, BCD-020, BT-D004, SAIT-101 или JHL-1101; модуляторами B-лимфоцитарного антигена CD20, такими как SBI-087, TRU-015, DXL-625 или MabionCD20; ингибиторами лиганда стимулятора B-лимфоцитов, такими как белимумаб, RCT-18, блисибимод, табалумаб или бриобацепт; ингибиторами лиганда стимулятора B-лимфоцитов/лиганда фактора некроза опухоли 13, такими как атацицепт; модуляторами брадикининовых рецепторов/ингибиторами гистондеацетилазы/агонистами пуринорецепторов P2X7, такими как гивиностат; ингибиторами гена BRAF/протеинкиназы MEK/гена PERK, такими как биниметиниб; ингибиторами белков, содержащие бромодомены, такими как RVX-297 или ZEN-003694; ингибиторами тирозинкиназы Btk, такими как AC-0058, акалабрутиниб, HM-71224, спебрутиниб, BMS-986142, TAK-020, тирабрутиниб (ONO-4059), TAS-5315, ABBV-105, GDC-0834, EBI-1459, BMS-986195, евобрутиниб или фенебрутиниб; ингибиторами тирозинкиназы Btk/ингибиторами тирозинкиназы Syk/антагонистами рецептора VEGF-2, такими как CG-026806; ингибиторами тирозинкиназы Btk/антагонистами IL-6, такими как RN-486; ингибиторами тирозинкиназы Btk/тирозинкиназы Jak1, такими как упадацитиниб + ABBV-105; ингибиторами тирозинкиназы Btk/тирозинкиназы Jak3, такими как AC-0025; антагонистами кадгерина-11, такими как RG-6125; ингибиторами кальциневрина, такими как циклоспорин; ингибиторами кальциневрина/антагонистами опиоидных рецепторов дельта, такими как HS-378; ингибиторами кальциевых каналов, такими как RP-3128; ингибиторами карбоангидразы/циклооксигеназы 2, такими как полмакоксиб; ингибиторами катепсина K, такими как CRA-013783 или VEL-0230; ингибиторами

катепсина K/катепсина S, такими как AM-3876 или NPI-2019; ингибиторами катепсина S, такими как MIV-247 или RWJ-445380; антагонистами хемокинов CCR1, такими как BX-471, BMS-817399, BI-638683, CCX-354, MLN-3701, MLN-3897, CP-481715 или PS-375179; антагонистами хемокинов CCR2, такими как MK-0812 или AZD-6942; модуляторами гена CCR3/ингибиторами лиганда эотаксина 2, такими как CM-102; антагонистами хемокинов CCR5, такими как OHR-118, NIBR-6465, AZD-5672 или AZD-8566; модуляторами CD29/лигандами интерлейкина-10, такими как PF-06687234; модуляторами CD3, такими как отеликсизумаб; агонистами CD39/CD73, такими как AAV5-CD39/CD73 (ревматоидный артрит) или Artrogen; антагонистами хемокинов CCR5/агонистами CD4/ингибиторами белка gp120 ВИЧ-1, такими как маравирок; антагонистами CD4, такими как занолимумаб, MTRX-1011A, BW-4162W94, EP-1645 или кленоликсимаб; ингибиторами лиганда CD40, такие как дапиролизумаб пегол; антагонистами рецептора лиганда CD40, такими как BI-655064, анти-CD40-XTEN, тенеликсимаб, VIB-4920 или искалимаб; модуляторами рецептора лиганда CD40/модуляторами иммуноглобулина G1, такими как CFZ-533; антагонистами CD52/стимуляторами кластерина, такими как алемтузумаб; биспецифическим антителом к CD32B/CD79B, таким как PRV-3279 (MGD-010); антагонистами CD80, такими как биобеттер абатацепта; антагонистами CD80/ингибиторами CD28 гликопротеина поверхности Т-клеток, такими как RhuDex; антагонистами CD80/антагонистами CD86, такими как XENP-9523 или ASP-2408; антагонистами CD86, такими как абатацепт или BioSuperior; антагонистами CD86/модуляторами цитотоксического белка-4 Т-лимфоцитов, такими как ES-210; антагонистами CD95, такими как DE-098 или CS-9507; ингибиторами молекул клеточной адгезии, такими как аликафорсен, NPC-17923, TK-280 и PD-144795; антагонистами хемокиновых рецепторов, такими как PF-06835375; ингибиторами фактора комплемента C5, такими как экулизумаб; ингибиторами фактора комплемента C5/антагонистами IL-1, такими как антисмысловые олигонуклеотиды (ревматоидный артрит); стимуляторами фактора комплемента, Медицинский центр Лейденского университета, такими как CM-101; ингибиторами С-реактивного белка, такими как ISIS-353512; ингибиторами С-реактивного белка/ингибиторами циклооксигеназы 2/ингибиторами ядерного фактора каппа B/антагонистами иммуноглобулина M/антагонистами рецептора IL-2/антагонистами PGE2, такими как антагонисты IB-RACSF-1: маситиниб, FPA-008, JNJ-27301937, JNJ- 40346527, PLX-5622, CT-1578, PD-360324 или JNJ-28312141; антагонистами CSF-1/ингибиторами тирозинкиназы Fyn/ингибиторами тирозинкиназы Kit/ингибиторами тирозинкиназы Lyn/модуляторами рецептора NK-клеток/антагонистами рецептора PDGF, такими как маситиниб; ингибиторами хемокинового лиганда CXC10,

такими как 946414-98-8 или BMS-936557; антагонистами хемокинов CXCR4, такими как плериксафор; ингибиторами CDK-2/7/9/ингибиторами гена MCL1, такими как селициклиб; ингибиторами CDK-1/2/5/7/9, такими как BP-14; ингибиторами циклооксигеназы 2, такими как целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам или лумиракоксиб; ингибиторами циклооксигеназы 2/оксидоредуктазы, такими как этодолак; модуляторами циклооксигеназы 2, такими как DRGT-46; ингибиторами циклооксигеназы, такими как ацеклофенак, диклофенак, напроксинод, напроксен этемесил, набуметон, алев, пелубипрофен, LY-210073, NS-398, бромфенак, L-746483, LY-255283, ибупрофен, флурбипрофен, SC-57666 или бермопрофен; ингибиторами циклооксигеназы/ингибиторами H+K+АТФазы, такими как напроксен + эзомепразол стронций; ингибиторами циклооксигеназы/агонистами PGE1, такими как мизопростол + диклофенак; ингибиторами циклооксигеназы/ингибиторами оксидоредуктазы, такими как имидазолсалицилат; ингибиторами цитозольной фосфолипазы A2/ингибиторами фосфолипазы A2, такими как AVX-002; стимуляторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка-4/ингибиторами CD28 гликопротеина поверхности Т-клеток, такими как абатацепт (BMS-188667) или белатацепт; ингибиторами DHFR, такими как MPI-2505, Jylamvo или ZeNEO-метотрексат; ингибиторами DHFR/антагонистами фолата/модуляторами трансферрина, такими как метотрексат; ингибиторами диамин-ацетилтрансферазы, такими как диминазена ацетурат; ингибиторами дигидрооротатдегидрогеназы, такими как ASLAN-003, HWA-486 или ABR-224050; ингибиторами дигидрооротатдегидрогеназы/протеинтирозинкиназы, такими как лефлуномид; ингибиторами фактора элонгации 2/лигандами интерлейкина-2/стимуляторами НАД-АДФ-рибозилтрансферазы, такими как денилейкин дифтитокс; агонистами простаноидных рецепторов EP4, такими как CR-6086; агонистами эритропоэтиновых рецепторов, такими как цибинетид; лигандами Fas, такими как AP-300; ингибиторами лиганда FGF-2, такими как RBM-007; модуляторами FK506-связывающего белка-12/ингибиторами mTOR, такими как темсиролимус; антагонистами фолата/модуляторами трансферрина/ингибиторами DHFR, такими как MBP-Y003; модуляторами фолатных рецепторов, такими как технеция (99mTc) этарфолатид; ингибиторами лиганда фракталкина, такими как E-6011; ингибиторами тирозинкиназы Fyn/модуляторами рецептора ГАМК А/ингибиторами циклооксигеназы 2/ингибиторами дигидрооротатдегидрогеназы, такими как лафлунимус; агонистами глюкокортикоидов, такими как преднизон, преднизолон или фосдагрокорат; антагонистами глюкокортикоидов, такими как REC-200; глюкокортикоид-индуцированными стимуляторами лейциновых застежек, такими как ART-G01; ингибиторами лиганда ГМ-

КСФ, такими как намилумаб, гимсилумаб (MORAb-022) или TJM-2; антагонистами рецептора ГМ-КСФ, такими как маврилимумаб; модуляторов рецептора ГМ-КСФ, такими как GSK-3196165 или отилимаб; ингибиторами лиганда белка альфа, регулирующего рост/фактором транскрипции AP1; ингибиторами/антагонистами IL-6/ингибиторами лиганда интерлейкина-1 бета/ингибиторы катепсина К/ингибиторами гена NFAT, такими как Т-5224; ингибиторами H+K+-АТФазы, такими как напроксен + эзомепразол, кетопрофен + омепразол, KEO-25001, HC-1004 или PN-40020; антагонистами рецепторов гистамина Н4, такими как торефорант или GD-48; ингибиторами гистондеацетилазы, такими как CHR-5154 (GSK-3117391); ингибиторами гистондеацетилазы-6, такими как CKD-506; модуляторами антигена HLA класса II DQ-2 альфа, такими как NexVax2; ингибиторами антигена HLA класса II, такими как ингибиторы HLA-DR1/DR4 (ревматоидный артрит) или Provid; модуляторами антигена HLA класса II, такими как лиганд рекомбинантного Т-клеточного рецептора (ревматоидный артрит) или Artielle; ингибиторами семейства Hsp 70, такими как гусперимуса тригидрохлорид; ингибиторов фактора-1, индуцируемого гипоксией/антагонистами рецептора VEGF, такими как 2-метоксиэстрадиол; стимуляторами гена IFNB, такими как ART-102; ингибиторами I-каппа В киназы бета, такими как IMD-2560; ингибиторами I-каппа в киназы бета/ингибиторами ядерного фактора каппа-В, такими как IMD-0560; ингибиторы I-каппа киназы/стимуляторы гена NFE2L2/ингибиторами ядерного фактора каппа-В/ингибиторами гена STAT3, такими как бардоксолона метил; антагонистами IL-1, такими как рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1 человека (ревматоидный артрит), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical; антагонистами IL-1/ингибиторами лиганда интерлейкина-1 бета, такими как рилонацепт; агонистами IL-10, такие как пег-илодекакин; агонистами IL-11/агонистами рецептора PDGF, такими как опрелвекин; антагонистами IL-12/антагонистами IL-23, такими как устекинумаб или бриакинумаб; антагонистами IL-15, такими как AMG-714; антагонистами IL-17, такими как иксекизумаб или секукинумаб; модуляторами рецептора IL-17, такими как CNTO-6785; агонистами рецептора IL-2, такими как биоподобный интерлейкину-2 (IL-2) лекарственный препарат, Anteluke или Interking; антагонистами IL-2/IL-21/IL-15, такими как BNZ-132-2; антагонистами IL-21, такими как NN-8828; агонистами IL-4, такими как SER-130-AMI; антагонистами IL-6, такими как BCD-089, олокизумаб, клазакизумаб, сирукумаб, SA-237, FB-704A, OP-R003, пептидный антагонист IL-6, MEDI-5117, AMG-220, FM-101, BLX-1025, эсонаримод, TA-383 или сарилумаб; антагонистами IL-6/ингибиторами лиганда интерлейкина-1 бета/ингибиторами лиганда TNF альфа, такими как К-832; антагонистами IL-6/сенсибилизаторами инсулина/ингибиторами лиганда

интерлейкина-1 бета, такими как BLX-1002; антагонистами/модуляторами рецептора IL-6, такими как тоцилизумаб, HS-628 или LusiNEX; модуляторами рецептора IL-6, такими как BAT-1806 или RO-4877533; антагонистами иммуноглобулина, такими как игуратимод; агонистами иммуноглобулина G1, такими как BX-2922 и HF-1020; агонистами иммуноглобулина G1/ингибиторами лиганда интерлейкина-1 бета, такими как канакинумаб; агонистами иммуноглобулина G1/ингибиторами лиганда TNF альфа, такими как STI-002; антагонистами иммуноглобулина G1/ингибиторами лиганда TNF альфа, такими как YHB-1411-2; модуляторами иммуноглобулина G1/ингибиторами лиганда ГМ-КСФ/модуляторами иммуноглобулина каппа, такими как лензилумаб; антагонистами иммуноглобулина G2/стимуляторами ингибитора NF каппа B/антагонистами фактора дифференцировки остеокластов/ингибиторами лиганда фактора дифференцировки остеокластов/ингибиторами гена TNFSF11, такими как деносумаб; модуляторами Fc-рецептора II иммуноглобулина гамма, такими как MGD-010; ингибиторами индуцибельной синтазы оксида азота/ингибиторами циклооксигеназы 2/модуляторами MAP-киназы/ингибиторами ядерного фактора каппа-B, такими как SKLB-023; ингибиторами инозинмонофосфатдегидрогеназы, такими как мизорибин; сенсибилизаторами инсулина/ингибиторами ядерного фактора каппа-B/ингибиторами лиганда интерлейкина, такими как HE-3286; антагонистами интегрина альфа-1/бета-1, такими как SAN-300; антагонистами интегрина альфа-4/бета-1/ингибиторами молекул клеточной адгезии, такими как натализумаб; антагонистами интегрина альфа-9, такими как ASP-5094; антагонистами интегрина, такими как PEG-HM-3 или CY-9652; лигандами интерферона бета, такими как рекомбинантный интерферон бета-1a; лигандами интерферона бета/антагонистами IL-6, такими как TA-383; лигандами интерферона гамма, такими как Li Zhu Yin De Fu или Clongamma; ингибиторами лиганда интерлейкина 17A/ингибиторами лиганда фактора некроза опухоли, такими как ABT-122 или ABBV-257; ингибиторами лиганда интерлейкина 17F, такими как бимекизумаб; ингибиторами лиганда интерлейкина 18, такими как тадекиниг альфа; ингибиторами интерлейкина 23A, такими как гуселкумаб; лигандами интерлейкина/антагонистами IL-1, такими как IBPB-007-IL; антагонистами рецептора интерлейкина 17A, такими как бродалумаб; ингибиторами лиганда интерлейкина-1 бета, такими как гевокизумаб, LY-2189102 или CDP-484; ингибиторами лиганда интерлейкина-1 бета/ингибиторами лиганда TNF альфа, такими как PMI-001; модуляторами лигандов интерлейкина-1 бела/TNF альфа такими как PUR-0110; лигандами интерлейкина-2, такими как рекомбинантный интерлейкин-2; модуляторами IL-2, такими как AMG-592; лигандами интерлейкина-4/модуляторами тенасцина, такими как Tetravil; ингибиторами лиганда интерлейкина-6, такими как

герилимзумаб или PF-4236921; ингибитором протеинкиназы IRAK-4, таким как BAY-1830839, BAY-1834845 или PF-06650833; ингибиторами тирозинкиназы Itk, такими как JTE-051; ингибиторами тирозинкиназы Itk/ингибиторами тирозинкиназы Jak3, такими как ARN-4079; ингибиторы тирозинкиназы JAK, такими как дейтерированый аналог тофацитиниба или SD-900; ингибиторами тирозинкиназы JAK/ингибиторами тирозинкиназы Syk, такими как цердулатиниб или CVXL-0074; ингибиторами тирозинкиназы Jak1, такими как ABT-494 (упадацитиниб), руксолитиниб, филготиниб, итацитиниб, NIP-585, YJC-50018, GLPG-0555, MRK-12 или SHR-0302; ингибиторами тирозинкиназы Jak1/3, такими как тофацитиниб, тофацитиниба цитрат, пефицитиниб, CKD-374 или CS-944X; ингибиторами тирозинкиназы Jak1/2, такими как барицитиниб или руксолитиниб; ингибиторами тирозинкиназы Jak2/антагонистами CSF-1, такими как CT-1578; ингибиторами гена JAK3, такими как PF-06651600; ингибиторами тирозинкиназы Jak3, такими как децернотиниб, DNX-04042, MTF-003 или PS-020613; ингибиторами N-концевой киназы Jun, такими как IQ-1S; модуляторами калиевый потенциал-управляемого канала-3 KCNA, такими как MRAD-P1; модуляторами Kelch-подобного ECH ассоциированного белка-1/стимуляторами ядерного эритроидного 2-родственного фактора 2, такими как диметилфумарат; модуляторами LanC-подобного белка 2, такими как BT-11; стимулятором белка-1, родственным рецептору ЛПНП, таким как SP-16; антагонистами лейкотриеновых рецепторов BLT/ингибиторами фактора комплемента C5, такими как номакопан; ингибиторами гена LITAF/ингибиторами гена JAK3/ингибиторами гена MAP3K2/антагониста TNF, такими как GBL-5b; антагонистами рецептора антигена-3 с функцией лимфоцитов, такими как алефацепт; модуляторами макрофагального маннозного рецептора 1, такими как технеция Tc 99m тилманоцепт; ингибиторами MAdCAM/модуляторами иммуноглобулина G2, такими как PF-547659; ингибиторами MAPKAPK5/ингибиторами матриксной металлопротеазы, такими как GLPG-0259; ингибиторами протеинкиназы MEK, такими как AD-GL0001; ингибиторами мембранной медь-аминооксидазы, такими как BTT-1023, PRX-167700 или вепалимомаб; ингибиторами металлопротеазы-9, такими как GS-5745; модулятором микробиома, таким как EDP-1815; ингибиторами лиганда мидкина, такими как CAB-102; митохондриальными стимуляторами белков теплового шока с молекулярной массой 10 кДа, такими как INV-103; ингибиторами mTOR, такими как эверолимус; ингибиторами гена NAMPT, такими как ART-D01; антагонистами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, такими как RPI-78 или RPI-MN; антагонистами NKG2 A B активирующих NK-рецепторов, такими как монализумаб; антагонистами NKG2 D активирующих NK-рецепторов, такими как NNC-0142-002; ингибиторами ядерного фактора каппа B, такими

как дегидроксиметилэпоксихиномицин, MP-42, VGX-1027, SP-650003, MG-132, SIM-916, VGX-350, VGX-300, GIT-027, MLN-1145 или NVP-IKK-005; модуляторами ядерного фактора каппа B/ингибиторами p105 ядерного фактора каппа B/ингибиторами фактора транскрипции RelB/ингибиторами фактора транскрипции p65, такими как REM-1086; антагонистами фактора дифференцировки остеокластов, такими как циклические пептидомиметики (ревматоидный артрит/остеопороз), Мичиганский университет; ингибиторами альфа-киназы p38 MAP, такими как VX-745, BMS-582949 или BMS-751324; ингибиторы киназы p38 MAP, такими как BCT-197, лосмапимод или ARRY-797; ингибиторами PDE 4, такими как апремиласт; ингибиторами PDE5, такими как ингибиторы PDE5 (ревматоидный артрит), Университет Рочестера; ингибиторами лиганда PDGF-B/антагонистами рецепторов VEGF, такими как SL-1026; ингибиторами фосфоинозитид-3 киназы дельта, такими как CT-732, INK-007 или GNE-293; ингибиторами фосфоинозитид-3 киназы дельта/гамма, такие как дювелисиб или RP-6503; ингибиторами фосфолипазы A2, такими как AK-106, вареспладиба метил, Ro-31-4493, BM-162353, Ro-23-9358 или YM-26734; антагонистами рецепторов фактора активации тромбоцитов, такими как пиперидона гидрохлорид; агонистами PPAR гамма, такими как розиглитазон XR; агонистами PPAR гамма/сенсибилизаторами инсулина, такими как розиглитазон; модуляторами белка 1 запрограммированной гибели клеток, такими как INSIX RA; стимуляторами простагландин D синтазы, такими как HF-0220; ингибиторами протеинтирозинкиназы, такими как таируимид; ингибиторами белка биосинтеза пурина PurH/ингибиторами инозинмонофосфатдегидрогеназы, такими как микофенолата мофетил; модуляторами белка Rev, такими как ABX-464; ингибиторами киназы RIP-1, такими как GSK-2982772; антагонистом IL-17/ингибитором Rho-ассоциированной протеинкиназы 2, таким как KD-025; модуляторами преобразователя сигналов CD24, такими как CD24-IgFc; ингибиторами натрий-глюкозного транспортера-2/агонистами гамма-рецепторов PPAR/сенсибилизаторами инсулина, такими как THR-0921; ингибиторами гена STAT3, такими как видофлудимус; ингибиторами STAT-3, такими как HL-237; стимуляторами супероксиддисмутазы, такими как имизопазем марганца; ингибиторами тирозинкиназы семейства SYK/ингибиторами тирозинкиназы Zap70, такими как MK-8457; ингибиторами тирозинкиназы Syk, такими как фостаматиниб, энтосплетиниб, KDDF-201110-06, HMPL-523, AB-8779, GS-9876, PRT-2607, CG-103065 или SKI-O-703; антагонистами Т-клеточных рецепторов, такими как ингибирующие TCR пептиды SCHOOL (системное/местное применение, ревматоидный артрит/дерматит/склеродермия), SignaBlok, модифицированный пептид CII (ревматоидный артрит) или Пекинский университет; модуляторами Т-клеточных

рецепторов/модуляторами антигена HLA класса II, такими как ARG-301; стимуляторами гликопротеина CD28 поверхности Т-клеток, такими как TAB-08 или терализумаб; модуляторами TAK1-связывающего белка, такими как эпигаллокатехин 3-галлат; модуляторами талина, такими как короткие формы регуляторов талина (ревматоидный артрит) или KayteeBio; ингибиторами антигена CD6 дифференцировки Т-клеток, такими как итолизумаб; ингибиторами поверхностного гликопротеина Т-клеток CD8/агонистами TGF бета/антагонистами CD4, такими как трегализумаб; агонистами тимулина, такими как Syn-1002; антагонистами TLR-2/TLR-4, такими как VB-201; антагонистами TLR-4, такими как NI-0101; антагонисты TLR-2/4/9, такими как P-13; агонистами TNF/антагонистами TNF/модуляторами рецепторов TNF типа II, такими как Lifmior; ингибиторами лиганда TNF альфа, такими как Adfrar, FKB-327, Exemptia, Cinnora, Mabura, адалимумаб, инфликсимаб, Flixabi, PF-06438179, хадлима, рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к TNF альфа, CMAB-008, CT-P13, GB-242, голимумаб (CNTO-148), озорализумаб, AT-132, ISIS-104838, ISU-202, CT-P17, MB-612, Debio-0512, человеческое моноклональное антитело к TNF альфа, UUB-721, KN-002, DA-3113, BX-2922, R-TPR-015, BOW-050, PF-06410293, CKD-760, CHS-1420, GS-071, ABP-710, BOW-015, HLX-03, BI-695501, MYL-1401A, ABP-501, BAX-2923, SCH-215596, ABT-D2E7, BAT-1406, XPro-1595, Atsttrin, SSS-07, биоаналог голимумаба, TA-101, BLX-1002, ABX-0401, TAQ-588,TeHL-1, плакулумаб, CYT-007-TNFQb, SSR-150106, PassTNF, Verigen, DOM-0200, DOM-0215, AME-527, mAb к TNF альфа, GENZ-38167, BLX-1028, CYT-020-TNFQb, CC-1080, CC-1069, LBAL, GP-2017, Idacio, IBI-303 или HS-016; ингибиторами лиганда TNF альфа/антагонистами TNF/модуляторами рецепторов TNF типа II, такими как BAX-2200; ингибиторами лиганда TNF альфа/модуляторами рецепторов TNF типа II, такими как Eucept, модуляторами лиганда TNF альфа, такими как MM-A01-01, CDP-571, камобукол или JNJ-63823539; антагонистами TNF, такими как DNX-114, антагонист TNF + антагонист IL-12 (ревматоидный артрит), Оксфордский университет, BN-006, пегсунерцепт, ACE-772, онерцепт, DE-096, PN-0615, ленерцепт, ITF-1779, MDL-201112, HD-203, Qiangke или Fc TNF альфа; антагонистами TNF/модуляторами рецепторов TNF типа II, такими как Altebrel, Intacept, QL-0902, этанерцепт, Erelzi, опинерцепт, YISAIPU, Anbainuo, Benepali, YLB-113, SCB-808, DA-3853 или SCB-131; антагонистами TNF/ингибиторами лиганда TNF альфа, такими как цертолизумаб пегол; модуляторами рецепторов TNF, такими как мутант рекомбинантного рецептора TNF 2-слитый белок или T-0001; модуляторами рецепторов TNF/ингибиторами лиганда TNF альфа, такими как tgAAV-TNFR:Fc; антагонистами рецепторов фактора некроза опухоли 13C, такими как VAY-736; ингибиторами лиганда фактора некроза

опухоли 15, такими как антитела к TL1A (ревматоидный артрит/воспалительное заболевание кишечника) или NIAMS; ингибиторами лиганда фактора некроза опухоли, такими как биоаналог этанерцепта; антагонистами рецептора IL-1 типа I, такими как анакинра, IL-1 Ra, биоподобный анакинре лекарственный препарат или AXXO; антагонистами рецепторов TNF типа I, такими как NM-9405; модуляторами рецепторов TNF типа II, такими как LBEC-0101, DMB-3853, DWP-422 или BT-D001; неуточненными агонистами GPCR, такими как NCP-70X; антагонистами рецептора VEGF, такими как NSC-650853; модуляторами рецепторов VEGF-2, такими как нейтрализующее VEGFR2 антитело (ревматоидный артрит), Университет Рочестера; ингибиторами лиганда VEGF-B, такими как CSL-346; X-сцепленными ингибиторами белков апоптоза, такими как ингибиторы IAP (пероральные) или Pharmascience; или ингибиторами тирозинкиназы Zap70, такими как CT-5332.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер применимы для лечения рака в комбинации с ингибитором JAK-1. Примером такого ингибитора JAK-1 является соединение, раскрытое в WO 2008/109943. Примеры других ингибиторов JAK включают, но не ограничиваются ими, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110 (итацитиниб), лестауртиниб, момелотиниб (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пефицитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тасоцитиниб), INCB052793 и XL019. В одном варианте осуществления соединение, раскрытое в данном документе, такое как соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, можно комбинировать с филготинибом (GLPG0634).

Синтез

Соединения согласно данному раскрытию могут быть получены с использованием способов, раскрытых в данном документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны с учетом приведенного в данном документе раскрытия и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к изложенному в настоящем документе можно использовать традиционные и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичных соединений формулы (I), например, соединений, имеющих структуру, описанную одной или более формулами (I), или другими формулами или соединениями, раскрытыми в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли,

стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера, может быть выполнен в соответствии с описанием в приведенных ниже примерах.

Общие методы синтеза

Типичные варианты осуществления соединений в соответствии с данным раскрытием могут быть синтезированы с использованием общих схем реакций и/или примеров, описанных ниже. с учетом описания, приведенного в настоящем документе, должно быть понятно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных материалов другими материалами, имеющими аналогичные структуры, для получения продуктов, которые отличаются соответствующим образом. Описания синтезов приведены для демонстрации многочисленных примеров того, как можно варьировать исходные материалы для получения соответствующих продуктов. Исходные материалы, как правило, получают из коммерческих источников или синтезируют с применением опубликованных способов синтеза соединений, являющихся вариантами осуществления данного раскрытия, проверка структуры синтезируемого соединения позволит определить идентичность каждой замещающей группы. Особенности конечного продукта обычно делают очевидными особенности необходимых исходных материалов путем простого процесса подбора, учитывая примеры, приведенные в настоящем документе.

Параметры реакций синтеза

Соединения по данному описанию могут быть получены из легко доступных исходных материалов с использованием, например, следующих общих способов и методик. Следует понимать, что в случаях, когда заданы типичные или предпочтительные условия процесса (например, температуры реакции, время реакции, молярные соотношения реагентов, растворители, значения давления и т. п.), можно также использовать другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут различаться в зависимости от конкретных реагентов или используемого растворителя, но специалист в данной области техники может определить эти условия с помощью стандартных процедур оптимизации.

Кроме того, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что для предотвращения нежелательных реакций определенных функциональных групп могут потребоваться традиционно используемые защитные группы. Приемлемые защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для создания защиты и снятия защиты с определенных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, множество защитных групп описаны в публикации T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition,

Wiley, New York, и приведенных в ней ссылках. Защитные группы могут быть добавлены или удалены на любой подходящей стадии для осуществления синтезов, описанных в данном документе.

Кроме того, соединения по данному описанию могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при желании такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т. е. В виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в качестве обогащенных стереоизомерами смесей. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего описания, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с использованием, например, оптически активных исходных материалов или стереоселективных агентов, хорошо известных в данной области техники. В альтернативном варианте осуществления рацемические смеси таких соединений могут быть разделены с использованием, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих агентов и т. п.

Исходные материалы для следующих реакций представляют собой общеизвестные соединения или могут быть получены с помощью известных методик или их очевидных модификаций. Например, многие исходные материалы доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, штат Висконсин, США). Другие могут быть получены с помощью процедур или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочниках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях описываемой реакции (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилформамид («ДМФ»), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и т. п.). Если не указано иное, растворители, используемые в реакциях по настоящему раскрытию, являются инертными органическими растворителями, и реакции проводятся в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота.

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

Сокращение	Значение
°C	Градус Цельсия
ATP	Аденозин-5'-трифосфат
AcOH	Уксусная кислота
Boc	Трет-бутилоксикарбонил
Bn	Бензил
Bs	Бензолсульфонил
CDI	1,1′-Карбонилдиимидазол
д	Дублет
Dba	Дибензилиденацетон
ДБУ	1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен
дд	Двойной дублет
DCE	1,2-дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат
Периодинан Десса — Мартина	1,1,1-Трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA, DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФ	Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
DMPU	1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
DPPA	Дифенилфосфорилазид
EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
EGTA	Этиленгликолевая тетрауксусная кислота
EtOAc	Этилацетат
эквив./экв.	Эквиваленты
ESI	Ионизация электрораспылением
Ac	Ацетат
Et	Этил
г	Граммы

HATU	2-(7-Аза-1H-бензотриазол -1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
HCl	Хлористоводородная кислота
hERG	ген, кодирующий потенциал-зависимый калиевый канал человека
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	Часы
Основание Хюнига	N,N-диизопропилэтиламин
Гц	Герц
IC_{50}	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
IPTG	Изопропил β-d-1-тиогалактопиранозид
$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$	[4,4′-Бис(1,1-диметилэтил)-2,2′-бипиридин-N1,N1′]бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридий(III) гексафторфосфат
Дж	Константа взаимодействия
Jackiephos	2-{Бис[3,5-бис(трифторметил)фенил]фосфино}-3,6-диметокси -2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-дифенил
Jackiephos Pd G3	[(2-{Бис[3,5-бис(трифторметил)фенил]фосфин}-3,6-диметокси-2′,4′,6′- триизопропил-1,1′-дифенил)-2-(2′-амино-1,1′-дифенил)]палладия(II) метансульфонат
кг	Килограмм
ЖХ/МС, ЖХМС	Жидкостная хроматография — масс-спектрометрия
ДАЛ	Лития диизопропиламид
LiHMDS	Лития бис(триметилсилил)амид
L-селектрид	Раствор три-втор-бутилборгидрида лития
М	Молярный
м	Мультиплет
m/z	отношение массы к заряду
M+	Массовый пик
M+H	Массовый пик плюс водород
Me	Метил
MeOH	Метиловый спирт/метанол
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин.	Минута

мл	Миллилитр
мМ	Миллимолярный
ммоль	Миллимоль
MS	Масс-спектроскопия
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
Mw	Микроволновой
N	Нормальные
Mol	Моль
NaHMDS	Бис(триметилсилил)амид натрия
NCS	N-хлорсукцинимид
NIS	N-иодсукцинимид
NMP	*N*-метилпирролидинон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
p	Пентаплет
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
Ph	Фенил
м.д.	Миллионные доли
PPTS	Пиридиния пара-толуолсульфонат
Prep	Препаративный
Rf	Фактор удерживания
RP	Обращенная фаза
КТ	Комнатная температура
сек.	Секунда
с	Синглет
SEM	Триметилсилилэтоксиметил
SPhos	2-Дициклогексилфосфино-2′,6′-диметоксибифенил
SUMO	Малый убиквитин-подобный модификатор
т	Триплет
TBAF	Тетрабутиламмония фторид
TBAI	Тетрабутиламмония йодид
TBS	Трет-бутилдиметилсилил
TBDPS	Трет-бутилдифенилсилил
TCEP	Трис(2-карбоксиэтил)фосфин
TEA	Триэтиламин
Tf	Трифторметилсульфонил

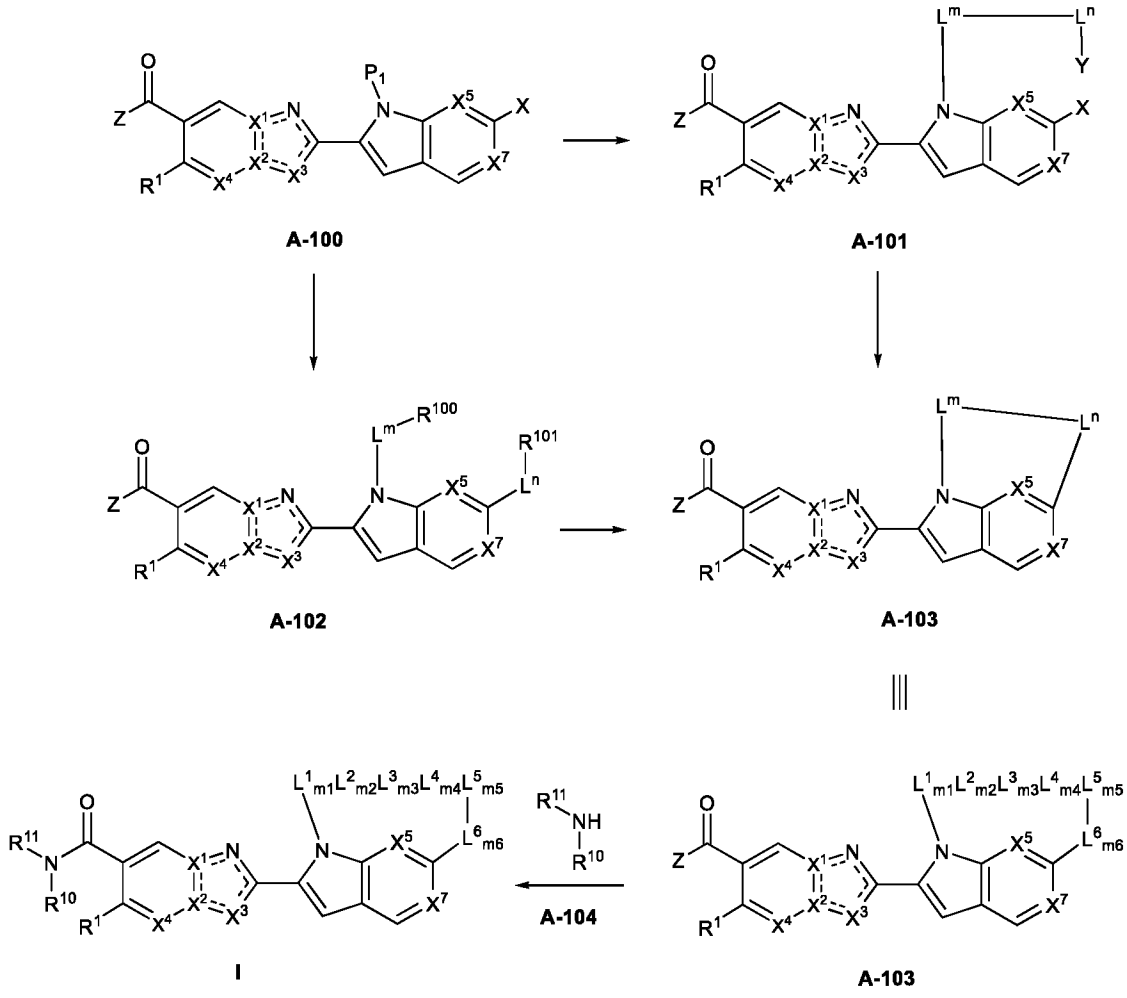
TFA	Трифторуксусная кислота
ТГП	Тетрагидропиранил
ТСХ	Тонкослойная хроматография
Trt/тритил	Трифенилметил
TMS	Триметилсилил
Ts	Толуолсульфонил
ДТ	Дикий тип
Xantphos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPhos	2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
XPhos Pd G3	(2-Дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-дифенил)[2-(2′-амино-1,1′-дифенил)]палладия(II) метансульфонат
Zhan 1b	1,3-Бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден[2-(и-пропокси)-5-(N,N-диметиламиносульфонил)фенил]метиленрутения (II) дихлорид
δ	Химический сдвиг
мкг	Микрограмм
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный
мкм	Микрометр
мкмоль	Микромоль

Соединения, представленные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии с общими схемами, приведенными ниже. В приведенных ниже схемах следует понимать, что каждое из представленных в них соединений может иметь необходимые защитные группы, присутствующие на любой стадии. Стандартные защитные группы находятся в пределах компетенции специалиста в данной области техники. Кроме того, если не определено иное, различные заместители, изображенные на следующих схемах (например, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, $L^1{}_{m1}$, $L^2{}_{m2}$, $L^3{}_{m3}$, $L^4{}_{m4}$, $L^5{}_{m5}$, $L^6{}_{m6}$, R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{11}, и т. д.) соответствуют определениям в раскрытых в данном документе вариантах осуществления и соединениях. На определенных схемах $L^1{}_{m1}$, $L^2{}_{m2}$, $L^3{}_{m3}$, $L^4{}_{m4}$, $L^5{}_{m5}$, и $L^6{}_{m6}$ обобщены с помощью L^n и L^m. Следует понимать, что любой из L^n и L^m может включать любую комбинацию $L^1{}_{m1}$, $L^2{}_{m2}$, $L^3{}_{m3}$, $L^4{}_{m4}$, $L^5{}_{m5}$ и $L^6{}_{m6}$, при условии, что после

замыкания макроциклического кольца полученное соединение может быть определено с помощью L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, представленных в данном документе.

На схеме А показан иллюстративный путь синтеза соединений, представленных в данном документе (например, соединений формулы (I)). На схеме А X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5}, L^6_{m6}, R^1, R^{10} и R^{11} соответствуют приведенным в данном документе определениям, P_1 представляет собой водород или подходящую защитную группу, Z представляет собой фрагмент $-NR^{10}R^{11}$ или его подходящий предшественник (например, -OH или -O-алкил и т. п.), а R^{100} и R^{101}, X и Y представляют собой, соответственно, подходящие комплементарные функциональные группы, способные образовывать ковалентную связь между ними.

Схема А



На схеме А с соединения **А-100** может быть сначала снята защита при необходимости, а затем его вводят в реакцию с соединением формулы $Y\text{-}L^n\text{-}L^m\text{-}LG$, где LG представляет собой уходящую группу (например, галоген), в подходящих условиях с получением соединения **А-101**. Затем соединение **А-101** может быть преобразовано в соединение **А-103 в** подходящих условиях циклизации. В качестве альтернативы с соединения **А-100**

может быть снята защита при необходимости, а затем его вводят в реакцию с соединением формулы R^{100}-L^m-LG, где LG представляет собой уходящую группу (например, галоген), а затем, если X представляет собой нуклеофильную функциональную группу, с соединением формулы R^{101}-L^n-LG, где LG представляет собой уходящую группу (например, галоген), или, альтернативно, если X представляет собой уходящую группу (например, галоген), с соединением формулы R^{101}-L^n-M с получением соединения **A-102**, где M представляет собой подходящую функциональную группу для реакции кросс-сочетания, такуюкак группа сложного эфира бороновой кислоты, кислоты или трифторбората, галогениды цинка или магния или триалкилстаннан в присутствии палладиевого катализатора. Следует также понимать, что порядок введения соответствующих макроциклических предшественников (т. е. R^{100}-L^m- и R^{101}-L^n-) может быть обратным, и/или различные группы могут быть дополнительно модифицированы после образования соединения **A-102** по желанию. Циклизация соединения **A-102** позволяет получить соединение **A-103**. Иллюстративные функциональные группы и способы достижения циклизации, а также другие модификации функциональных групп подробно описаны на схемах и в процедурах ниже.

На схеме A соединение **A-103**, показанное как обобщенно с помощью L^n и L^m, так и конкретно с помощью L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, может быть дополнительно модифицировано для введения фрагмента $-NR^{10}R^{11}$ и, таким образом, получения соединений формулы (I). В определенных вариантах соединения **A-100**, **A-102** или **A-103**, Z представляет собой $-NR^{10}R^{11}$. Таким образом, можно понять, что в любой момент синтеза до образования макроциклического кольца промежуточное соединение может быть модифицировано для превращения Z-группы, где Z представляет собой подходящий предшественник (например, -OH или -O-алкил, и т. п.), в Z представляет собой $-NR^{10}R^{11}$.

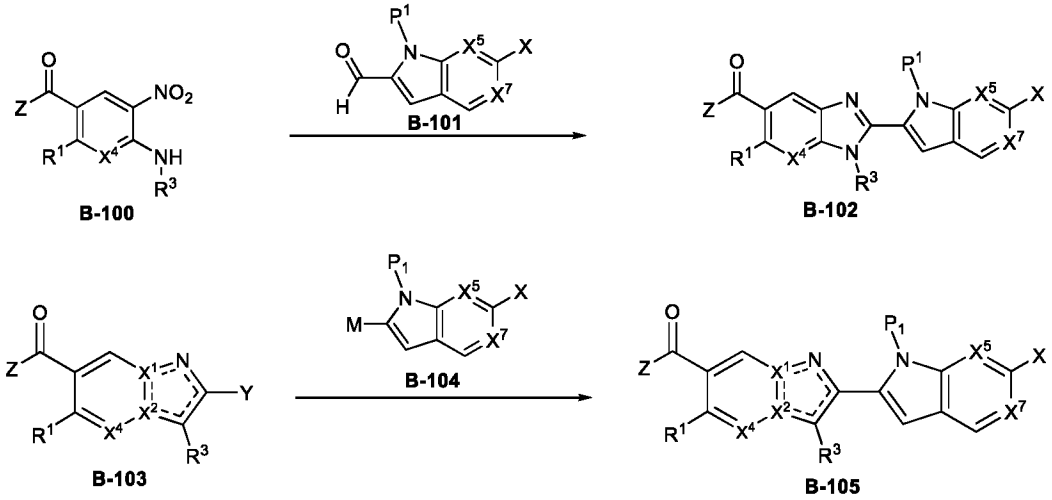
В некоторых вариантах осуществления R^{10} или R^{11} могут содержать защищенный аминовый заместитель (например, $-NHP^1$, $-NP^1P^2$ или $-NR^{12}P^1$, где примеры P^1 и P^2 включают -Boc, -Cbz, -тритил или любую другую группу, о которой известно, что она применима в качестве аминозащитной группы). Кроме того, R^{11} может представлять собой азотсодержащий гетероцикл, в котором азот кольца защищен с помощью P^1, как определено выше. В этих случаях удаление P^1 и P^2 можно осуществлять, используя стандартные условия, включая ТФУ или HCl для -Boc или -тритила, и гидрогенолиз над подходящим катализатором (например, Pd/C) для -Cbz с получением аминовых продуктов.

Если отдельные стадии не позволяют получить желаемого изомера (например, стереоизомера), разрешение изомеров формулы (I) или любого промежуточного соединения, используемого при их получении, можно проводить по мере необходимости, используя стандартные условия хирального разделения/разрешения (например, хроматография, кристаллизация и т. д.).

Подходящие замещенные соединения **A-100**, **A-101**, **A-102** и **A-103** для использования в способах, представленных в данном документе, могут быть приобретены из коммерческих источников или синтезированы известными способами или в соответствии со способами, описанными на схемах и в процедурах, подробно описанных в данном документе.

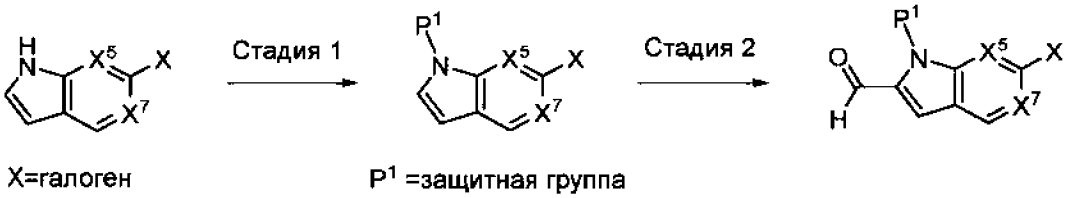
Например, на схеме B показаны иллюстративные способы синтеза соединения формулы **A-100** для использования на схеме A. На схеме B соединение **B-102** (т.е. соединение **A-100**, где X^1 и X^2 представляют собой C, а X^3 представляют собой N-R^3) может быть получено путем приведения в контакт соединения **B-100** с соединением **B-101** в условиях, достаточных для получения соединения **B-102**. Кроме того, соединение **B-105** (т.е. соединение **A-100**, где X^3 представляет собой C-R^3) может быть получено путем приведения в контакт соединения **B-103** с соединением **B-104** в условиях, достаточных для получения соединения **B-105**.

Схема B



Подходящие замещенные соединения для использования на схеме B (т.е. соединения **B-100**, **B-101**, **B-103** и **B-104**) могут быть приобретены из коммерческих источников, синтезированы известными способами или синтезированы в соответствии с общими схемами, подробно описанными ниже и/или конкретными процедурами, раскрытыми в данном документе.

Схема A-1:

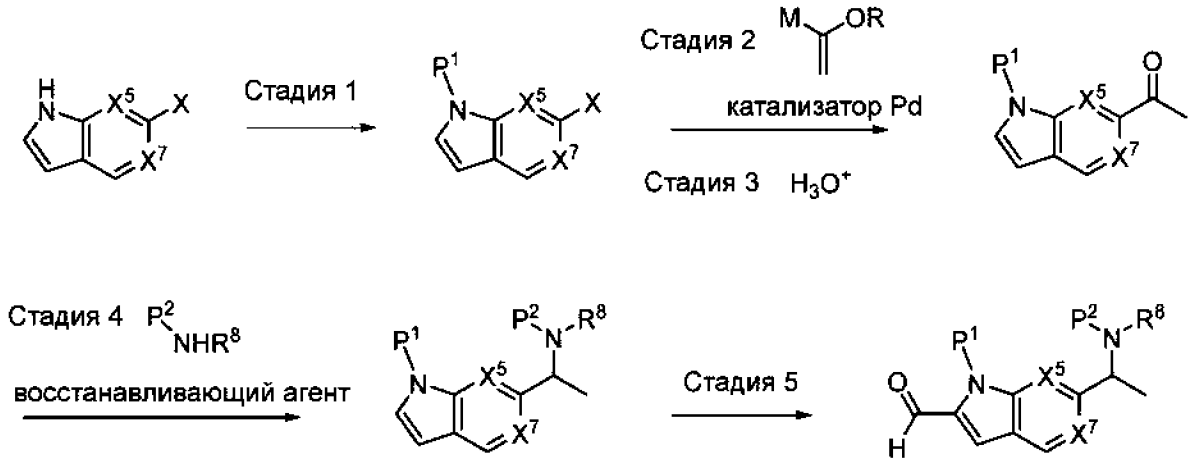


На схеме **A-1** показано получение промежуточного соединения альдегида индола или азаиндола, которое содержит функциональную группу галогена.

Стадия 1 описывает защиту галогенированного индола или азаиндола с помощью P^1. Такие защитные группы могут быть установлены с использованием стандартных процедур, включая обработку SEM-Cl, Boc_2O или бензолсульфонилхлоридом в присутствии подходящего основания (например, основания Хюнига, Et_3N, NaH, NaHMDS и т. д.) с получением P^1 = SEM, P^1 = Boc и P^1 = бензолсульфонила, соответственно.

Стадия 2 описывает введение карбальдегидного фрагмента путем снятия защиты защищенного производного индола или азаиндола подходящим основанием (например, BuLi, LDA) с последующей обработкой подходящим реагентом переноса формила (например, N,N-диметилформамидом, N-формилпиперидином, N-формилморфолин, этилформиат и др.). Добавки, такие как TMEDA или HMPA, в некоторых случаях облегчают процесс снятия защиты. Пример промежуточного соединения, полученного с помощью этого подхода, был описан в синтезе **I-8a**.

Схема A-2:



На схеме **A-2** изображен синтез аминоэтилсодержащего промежуточного соединения индола или азаиндолового альдегида, где X, M, P^1 и P^2 соответствуют приведенным в данном документе определениям.

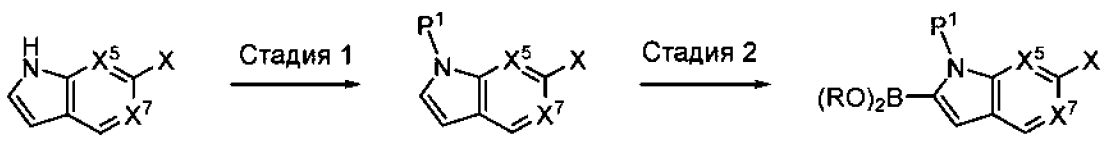
Стадия 1 соответствует описанию на схеме **A-1**.

Стадии 2 и 3 описывают введение ацетильного фрагмента путем перекрестного сочетания нуклеофила винилового эфира, опосредованного подходящим палладиевым катализатором, с последующим кислотным гидролизом. В этой последовательности M часто представляет собой триалкилстаннан, но также может представлять собой сложный эфир бороновой кислоты, кислоту или трифторборатную соль, а также галогенид магния или цинка. В качестве альтернативы можно использовать реакцию сочетания Хека, где M = H.

Стадия 4 описывает введение аминофрагмента -$N(R^8)(P^2)$ путем начальной конденсации с подходящим производным амина с последующим восстановлением образовавшегося промежуточного имина. Понятно, что это превращение может быть осуществлено несколькими способами, включая, но не ограничиваясь ими: a) восстановительное аминирование in situ, где ацетильное промежуточное соединение обрабатывают производным амина и подходящим восстанавливающим агентом (например, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$) одновременно, и b) поэтапное введение амина, где подходящее производное амина (особенно трет-бутилсульфинамид) конденсируют в присутствии дегидратирующего реагента кислоты Льюиса (например, $Ti(OiPr)_4$, $Ti(OEt)_4$) для получения имина (или сульфинимина), который затем восстанавливают на второй стадии с помощью подходящего восстанавливающего агента (например, $NaBH_4$, L-селектрида). Поэтапный способ с использованием сульфинамида применим в частности для обеспечения контроля над полученной стереоконфигурацией. Понятно, что манипуляции с защитной группой/вспомогательными средствами могут происходить в соответствии с этой последовательностью (например, P^3 = S(O)tBu может быть удален и/или преобразован в Boc) с использованием стандартных условий.

Стадия 5 описывает последовательность литирования/формилирования, как описано на схеме **A-1**. Примером промежуточного соединения, полученного с помощью этого подхода, является **I-139**.

Схема A-3:



X =галоген P^1 =защитная группа

На схеме **A-3** показано получение промежуточного соединения индола или азаиндолбороновой кислоты, или сложного эфира, которое содержит функциональную группу галогена.

Стадия 1 соответствует описанию на схеме **A-1**.

Стадия 2 описывает введение группы бороновой кислоты или сложного эфира путем снятия защиты с защищенного производного индола или азаиндола подходящим основанием (например, BuLi, LDA) с последующей обработкой подходящим боратным эфиром, включая 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, где $B(OR)_2$ = пинаколборонат или триизопропилборат, где $B(OR)_2 = B(OH)_2$ после соответствующей обработки. Примером промежуточного соединения, полученного с помощью этой последовательности, является **I-2**.

Схема A-4:

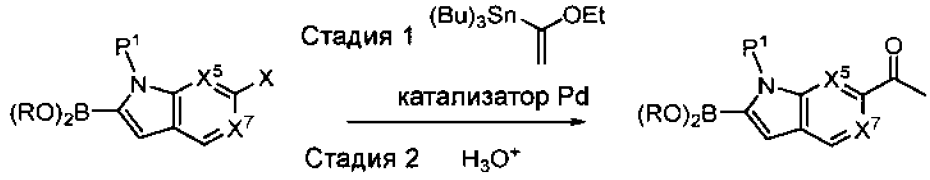
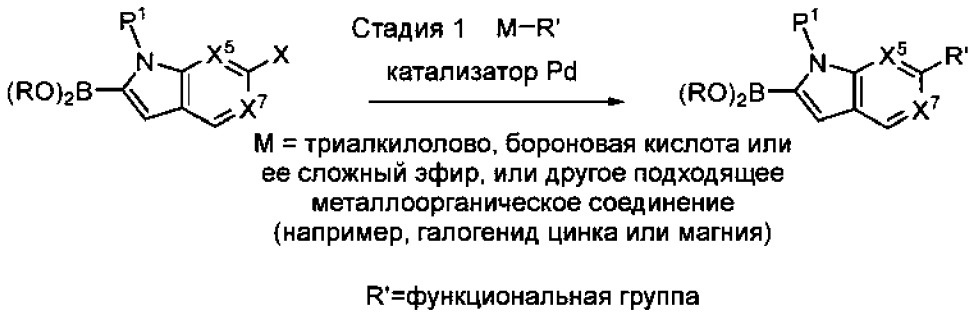


Схема **A-4** описывает синтез ацетилсодержащего боронового эфира индола или азаиндола. Это достигается путем реакции кросс-сочетания Стилла с использованием трибутил(1-этоксивинил)станнана вместе с подходящим палладиевым катализатором (например, $PdCl_2$(dppf), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) и т. д.) с последующим кислотным гидролизом. Предпочтительным фрагментом сложного эфира бороновой кислоты является производное циклической метилиминодиуксусной кислоты (MIDA). Примером промежуточного соединения, полученного с использованием этой последовательности, является **I-4**.

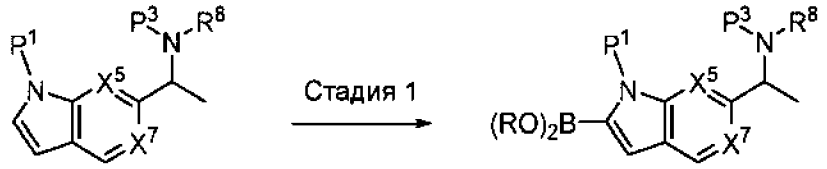
Схема A-5



На схеме **A-5**представлен более общий синтез функционализированного промежуточного соединения индола или азаиндола в соответствии с тем же подходом, который описан на схеме **A-4**. В общем смысле, функциональная группа R' может быть включена путем реакции кросс-сочетания с M-R', где M = триалкилолово, бороновая кислота или сложный эфир, или другие соединения металлов. Предпочтительной

субстратной группой $B(OR)_2$ является производное циклической метилиминодиуксусной кислоты (MIDA). Примером M-R' является трибутил(винил)олово.

Схема A-6:



На схеме **A-6** показан синтез аминоэтилсодержащего индола или азаиндолбороновой кислоты или промежуточного сложного эфира. Это осуществляют, как описано на стадии 2 схемы **A-3**, начиная с аминоэтилсодержащего индола или азаиндола, как описано на схеме **A-2**. Примером промежуточного соединения, полученного с помощью этого подхода, является **I-16**.

Схема B-1:

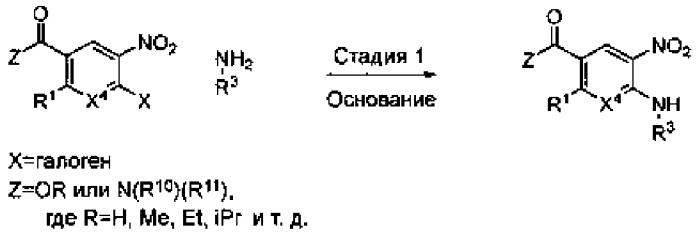


Схема **B-1** описывает синтез амино-нитроаренов или гетероаренов, применимых для конструирования промежуточных соединений бензимидазола или азабензимидазола.

Стадия 1 описывает синтез 2-аминонитроаренов или гетероаренов путем обработки подходящего галогеннитроарена или галогеннитрогетероарена (особенно, когда X = F, Cl) функционализированным амином вместе с основанием (например, триэтиламином, основанием Хюнига). В качестве альтернативы NH-R^3 может быть введен с помощью реакции кросс-сочетания, опосредованной палладием (особенно когда X = Cl, Br, I). В некоторых случаях аналогичные аминонитроарены или нитрогетероарены могут быть также получены прямым нитрованием соответствующего арил- или гетероариламина. Примеры промежуточных соединений, полученных с помощью этого подхода, включают **I-7a-f**.

Схема B-2:

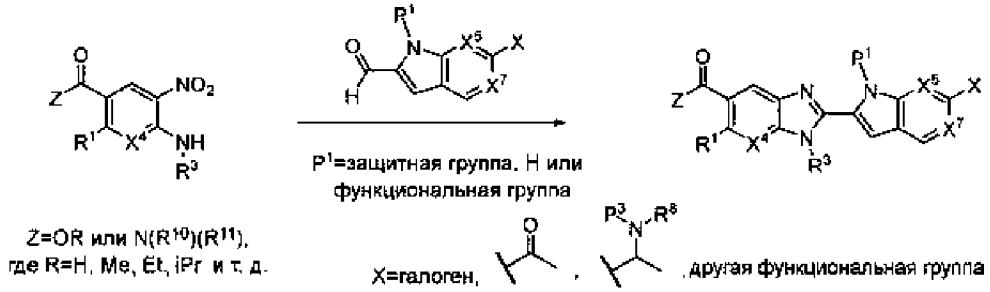


Схема **B-2** описывает синтез бензимидазола, который может быть осуществлен путем обработки 2-аминонитроаренов или гетероаренов, описанных на схеме **B-1**, подходящим образом защищенным и/или функционализированным гетероарильным альдегидом, описанным на схеме **A-1**, в присутствии дитионита натрия, как правило, в водном растворе спиртового растворителя и при повышенной температуре (например, 50–100 °C). P^1 представляет собой защитную группу (например, -SEM), H или функциональный предшественник промежуточных соединений, описанных в последующих разделах (например, P^1 может представлять собой 4-пентенил). Примеры промежуточных соединений, полученных с помощью этого подхода, включают **I-8a-c** и **I-13a**

Схема B-3:

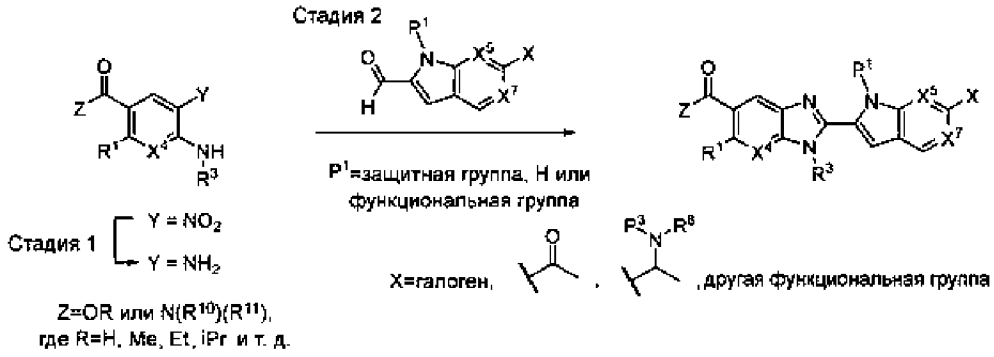


Схема **B-3** описывает альтернативный подход к синтезу бензимидазола.

Стадия 1 описывает восстановление 2-аминонитроаренов или гетероаренов до соответствующего арилендиамина или гетероарилендиамина. Этого можно достичь, используя стандартные способы, включая гидрирование на подходящем катализаторе (например, Pd/C). В некоторых случаях (особенно когда R^3 = циклопропил) это может быть осуществлено путем гидрирования на катализаторе 1% Pt, 2% V. Другие известные способы восстановления арильных нитрогрупп (например, $Na_2S_2O_4$, Fe/HOAc, Zn/HOAc и т. д.) также могут быть использованы для осуществления этого превращения.

Стадия 2 описывает синтез бензимидазола из арилендиаминов или гетероарилендиаминов путем обработки функционализированным гетероарильным альдегидом вместе с подходящим окислителем (например, оксоном, кислородом). Предпочтительные условия реакции заключаются в объединении диамина и альдегида в уксусной кислоте на воздухе при повышенной температуре (например, 50–100 °C). Примеры промежуточных соединений, полученных с помощью этой последовательности, включают **I-9a-d и I-141a**.

Схема B-4:

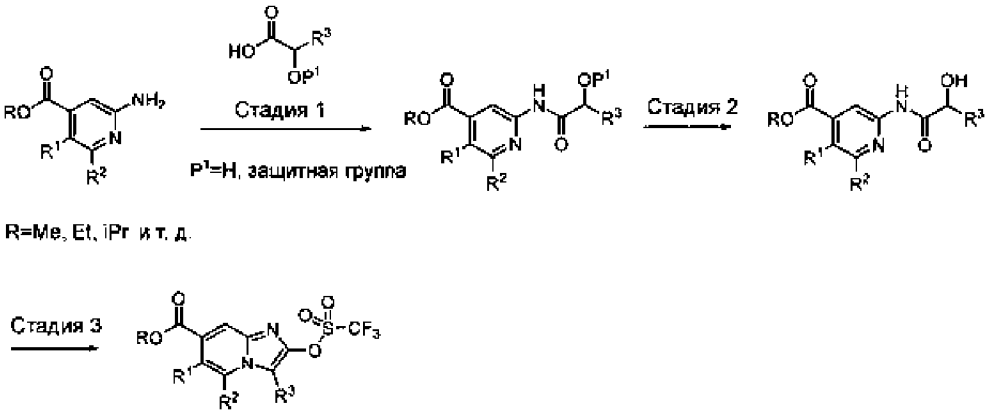


Схема **B-4** описывает синтез производных имидазопиридинтрифлата, которые можно использовать в качестве партнеров в реакции сочетания в последующих превращениях.

Стадия 1 описывает ацилирование аминопиридина либо свободной (P^1 = H), либо защищенной (P^1 = Bn, $SiMe_3$, $SiMe_2tBu$, $SiPh_2tBu$ и т. д.) гидроксикислотой. Свободные (P^1 = H) гидроксикислоты могут быть защищены in situ и преобразованы в соответствующие хлорангидриды путем первоначальной обработки TMS-Cl и пиридином с последующей обработкой оксалилхлоридом и воздействием аминопиридина в присутствии подходящего основания (например, Et_3N, пиридин, основание Хюнига), что в результате позволяет получить амидный продукт. В качестве альтернативы, защищенные гидроксикислоты (P^1 = Bn, $SiMe_3$, $SiMe_2tBu$, $SiPh_2tBu$ и т. д.) могут быть непосредственно связаны с использованием стандартных реагентов для реакции сочетания пептидов (например, HATU, EDC и т. д.) в присутствии подходящего основания или также могут быть преобразованы в их соответствующие хлорангидриды и связаны, как описано выше.

Стадия 2 описывает удаление защитной группы P^1, которое может быть выполнено in situ на стадии 1 с помощью обработки слабой кислотой (лимонная кислота, MeOH), когда P^1 = TMS. В качестве альтернативы можно использовать стандартные условия снятия защиты

в соответствии с защитной группой P^1; например, удаление P^1 = бензила может быть выполнено с помощью H_2 над Pd/C в подходящем растворителе.

Стадия 3 описывает прямую циклизацию гидроксиамидов в производные имидазопиридинтрифлата, которую осуществляют путем обработки Tf_2O в присутствии подходящего основания (особенно 2-метоксипиридина). Этот способ особенно применим, когда R^2 является отличным от H. Примером промежуточного соединения, полученного с помощью этой последовательности, является **I-1**.

Схема B-5:

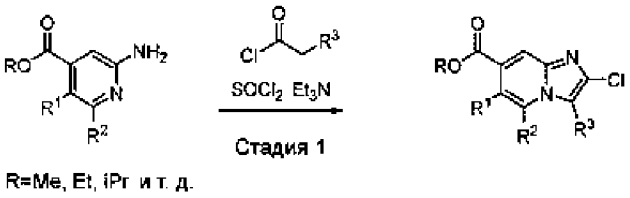


Схема **B5** описывает синтез промежуточных соединений хлоримидазопиридина путем обработки промежуточного соединения аминопиридина подходящим хлорангидридом (который можно получить из соответствующей кислоты с использованием стандартных процедур, например, оксалилхлоридом) и основанием (например, триэтиламином) в подходящем растворителе (предпочтительно хлороформе), а затем тионилхлоридом, как правило, при повышенной температуре (например, – 50 °C – 100 °C). Этот способ особенно применим, когда $R^2 \neq H$, например, когда R^2 = OMe. Это превращение может быть осуществлено поэтапно, при этом образовавшийся промежуточный амид можно выделить с использованием стандартных подходов, а затем обработать тионилхлоридом и триэтиламином для осуществления циклизации. Примером промежуточного соединения, полученного с помощью этого подхода, является **I-5b**.

Схема B-6:

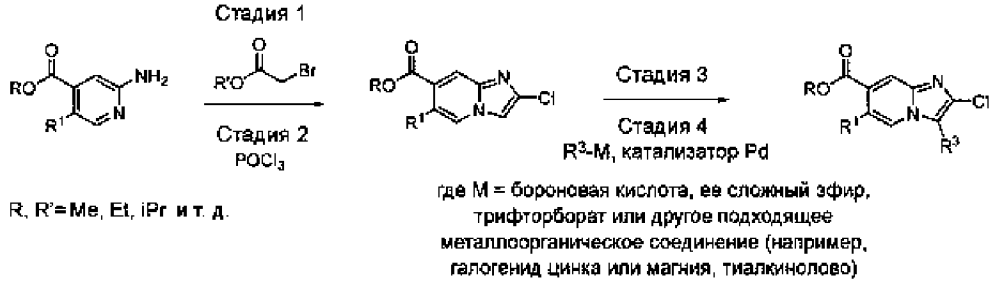


Схема **B-6** описывает альтернативный способ получения промежуточных соединений хлоримидазопиридина.

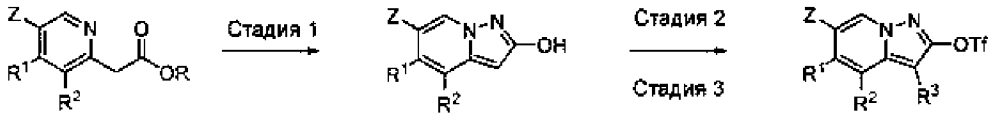
Стадия 1 описывает начальное алкилирование 2-аминопиридинов по азоту кольца подходящим производным бромацетата (например, этилбромацетатом) с получением соли пиридиния бромида.

Стадия 2 описывает превращение соли пиридиния бромида со стадии 1 в соответствующий 2-хлоримидазопиридин с использованием оксихлорида фосфора.

Стадия 3 описывает галогенирование гетероцикла 2-хлоримидазопиридина электрофильным реагентом для галогенирования (например, N-иодосукцинимидом) с получением соответствующего промежуточного соединения 3-галоген-2-хлоримидазопиридина.

Стадия 4 описывает селективную функционализацию положения 3 полученных промежуточных соединений 3-галоген-2-хлоримидазопиридина (особенно при использовании промежуточных соединений 3-йода или 3-брома). Это может быть достигнуто с использованием множества условий, известных специалистам в данной области техники, и включает опосредованные палладием реакции кросс-сочетания (например, путем обработки R^3-M, где M представляет собой группу сложного эфира бороновой кислоты, кислоты или трифторбората, или когда M представляет собой галогенид цинка или магния, или когда M представляет собой триалкилстаннан в присутствии палладиевого катализатора). Примером промежуточного соединения, полученного с помощью этого подхода, является **I-5a**.

Схема B-7:



Z = CN, CO_2R', $C(O)N(R^{10})(R^{11})$
R, R' = Me, Et, iPr и т. д.

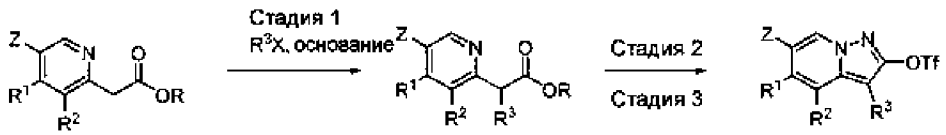
Схема **B-7** описывает синтез промежуточных соединений замещенных трифлатов пиразолопиридина.

Стадия 1 описывает циклизацию производного карбоалкоксиметилпиридина, которую осуществляют путем обработки подходящим реагентом для электрофильного аминирования (например, -O-(мезитилсульфонил)гидроксиламин). Этот процесс аминирует азот кольца, продукт которого затем самопроизвольно циклизуется в описанный гидроксипиразолопиридин.

Стадия 2 описывает введение групп R^3, которое можно выполнить несколькими способами. В одном способе используется восстановительная реакция типа реакции Фриделя — Крафтса, где гетероцикл обрабатывают подходящим альдегидом в присутствии ТФУ и триэтилсилана (например, см. **I-14**, где ацетальдегид используется для R^3 = Et). В качестве альтернативы, R^3 может быть введен поэтапно путем электрофильного галогенирования (например, с использованием NIS) с последующей реакцией кросс-сочетания с M-R^3 в присутствии подходящего палладиевого катализатора, где M = M представляет собой сложный эфир бороновой кислоты, кислоту, трифторборатную соль, триалкилстаннан или цинкорганический, или магнийорганический галогенид. В случаях, когда R^3= H, эта стадия пропускается.

Стадия 3 описывает превращение полученного гидроксипиразолопиридинового гетероцикла в соответствующий трифлат, которое может быть осуществлено с использованием подходящего основания (например, NaH, Et_3N, пиридина) в присутствии реагента для переноса трифлата (например, Tf_2O, $PhN(Tf)_2$, N-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид). Примером промежуточного соединения, полученного с использованием этой последовательности, является **I-14**.

Схема B-8:



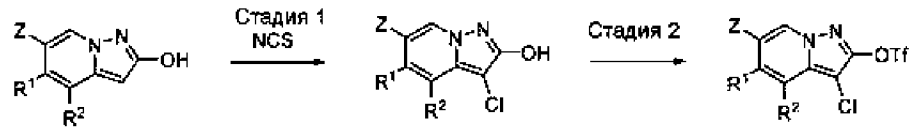
Z = CN, CO_2R', $C(O)N(R^{10})(R^{11})$
R, R'= Me, Et, iPr и т. д.

На схеме **B-8** описан альтернативный синтез замещенных пиразолопиридиновых гетероциклов с подходящей функциональностью для получения описанных соединений.

Стадия 1 описывает алкилирование производного карбоалкоксиметилпиридина с помощью R^3-X, где X = галоген или псевдогалогенид, в присутствии подходящего основания (например, LDA, LiHMDS и т. д.).

Стадии 2 и 3 описывают те же стадии циклизации и трифляции, что и стадии 1 и 3 на схеме **B-7**, соответственно. Примером промежуточного соединения, полученного с использованием этой последовательности, является **I-15**.

Схема B-9:



Z = CN, CO_2R, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$

R=Me, Et, iPr и т. д.

Схема **B-9** описывает синтез трифлата пиразолопиридина, содержащего группу хлора, которую можно использовать для последующего введения R^3 после дериватизации, как описано на схеме **B-10** ниже.

Стадия 1 описывает обработку изображенного гидроксипиразолопиридина электрофильным хлорирующим реагентом (например, NCS) с получением изображенного хлорированного промежуточного соединения.

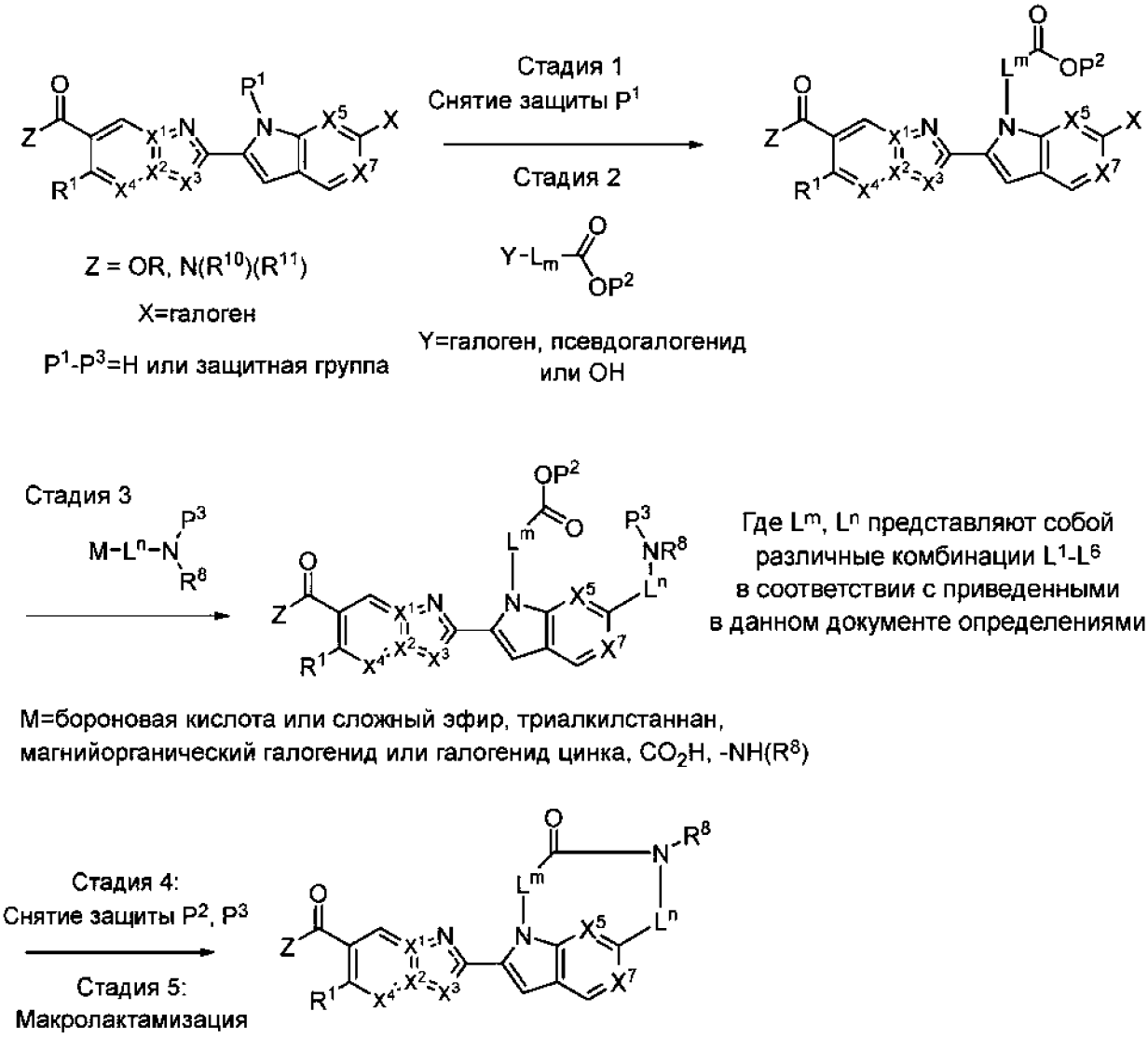
Стадия 2 описывает тот же способ трифляции, что и стадия 3 схемы **B-7**.

Схема B-10:



Схема **B-10** описывает реакцию кросс-сочетания подходящим образом замещенного имидазопиридина (описано на схемах **B-4**, **B-5**, **B-6**) или пиразолопиридина (описано на схемах **B-7**, **B-8**, **B-9**) с промежуточным соединением галогена или псевдогалогенида (например, трифлат) с функционализированным партнером индола или азаиндола (описано на схемах **A-3**, **A-4**, **A-5**, **A-6**), где M = бороновая кислота или сложный эфир, в присутствии подходящего палладиевого катализатора. Понятно, что M = галогенид магния или галогенид цинка может быть получен путем трансметаллирования из M = Li (полученного в соответствии со стадией 2 на схеме **A-1**). Примерами промежуточных соединений, полученных с использованием этой последовательности, являются **I-3 и I-136a**.

Схема C-1:



На схеме **C-1** изображен синтез макроциклического лактама путем включения кислото- и аминосодержащих фрагментов с последующим образованием амидной связи.

Стадии 1 и 2 описывают введение защищенного фрагмента макроцикла карбоновой кислоты путем снятия защиты с P^1 (например, с использованием ТФУ/ДХМ, когда P^1 = Boc или SEM; или с использованием TBAF, когда P^1 = бензолсульфонил) с последующим алкилированием $Y\text{-}L^m\text{-}CO_2P^2$, где Y = галоген (предпочтительно Br или I) или псевдогалогенид (например, тозилат, трифлат, мезилат и т. д.) в присутствии подходящего основания (например, Cs_2CO_3, NaH, NaHMDS). В определенных случаях P^1 = H, где стадия снятия защиты пропускается. В определенных случаях Y = OH, где алкилирование, описанное на стадии 2, осуществляют с использованием протокола Мицунобу (например, обработка DIAD и PPh_3). Одним из примеров $Y\text{-}L^m\text{-}CO_2P^2$ является трет-бутил-8-бромоктаноат **L1a**.

Стадия 3 описывает введение аминосодержащего фрагмента предшественника макроцикла. Этого можно достичь путем реакции прямого кросс-сочетания M-L^n-$N(P^3)(R^8)$ в присутствии подходящего палладиевого катализатора, когда M представляет собой сложный эфир бороновой кислоты, кислоту, трифторборатную соль, триалкилстаннан или цинкорганический, или магнийорганический галогенид, или -$NH(R^8)$. Одним конкретным примером M-L^n-$N(P^3)(R^8)$ является **I-108**. Когда M = -$NH(R^8)$, эта группа становится частью L^n, как показано, после стадии сочетания. Когда M = CO_2H сочетание можно проводить в присутствии подходящего фотокатализатора (например, $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$), никелевого прекатализатора (например, $NiCl_2$) и света соответствующей длины волны. Пример промежуточного соединения, полученного по этому протоколу, описан в синтезе **примера 134**.

Стадия 4 описывает снятие защиты с защитных групп P^2 и P^3 для выявления кислотных и аминовых партнеров в реакции сочетания, соответственно. В определенных случаях (например, P^2 = трет-бутил и P^3 = Boc) это можно осуществить за одну стадию с использованием подходящих условий (например, ТФУ или HCl). В других случаях снятие защиты осуществляют поэтапно с использованием подходящих условий. P^2 и P^3 могут необязательно и независимо представлять собой водород, и в этом случае стадия удаления соответствующей защитной группы опускается.

Стадия 5 описывает образование внутримолекулярной амидной связи с получением макроциклического лактама. Этого можно достичь, используя стандартные реагенты, образующие амидную связь (например, HATU, EDC и т. д.), а также подходящее основание (например, Et_3N, основание Хюнига и т. д.). Примером, полученным в соответствии с этой последовательностью, является **пример 316**.

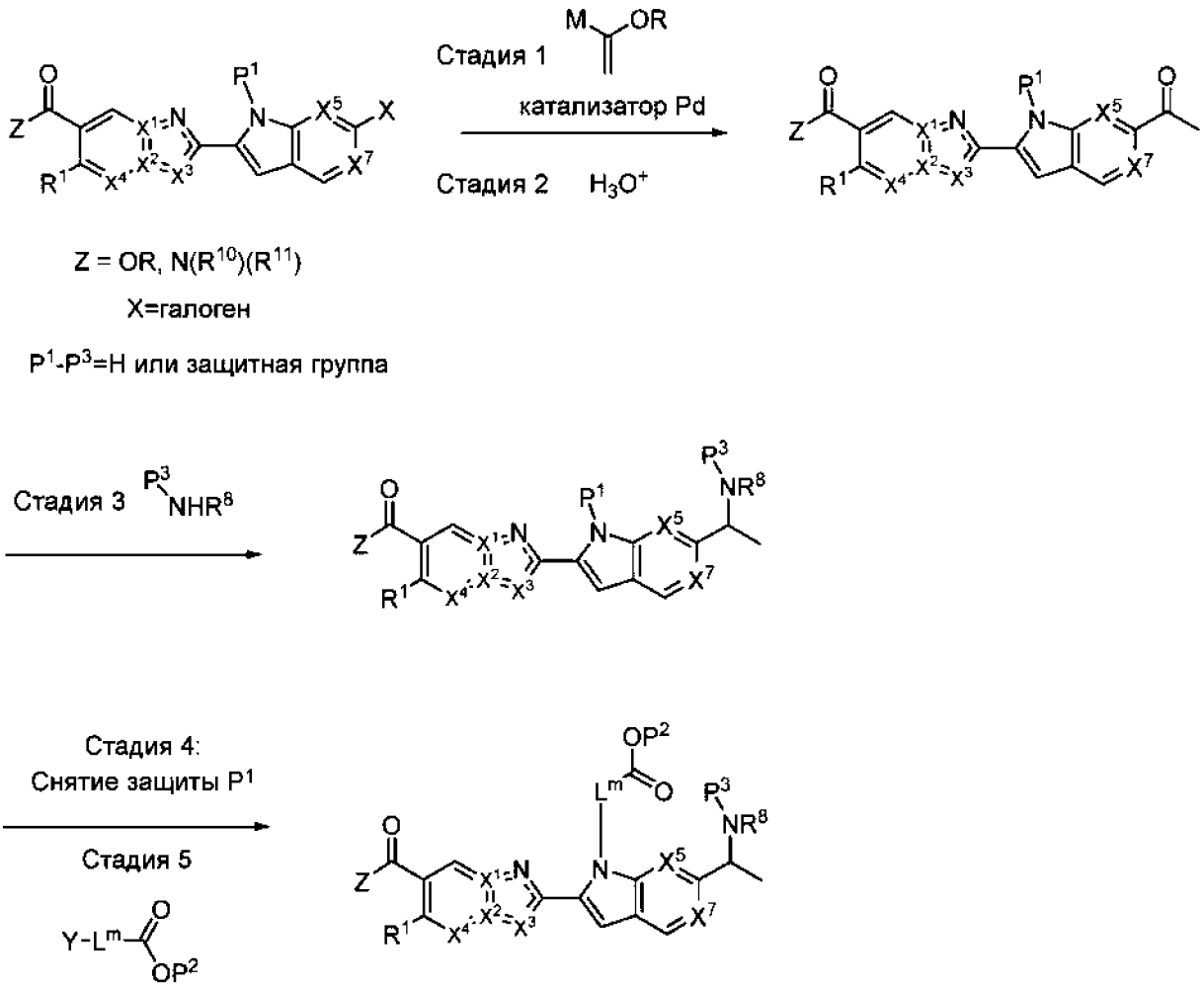
Понятно, что порядок событий, изображенных на схеме **C-1**, может быть изменен; например, стадия 3 может предшествовать стадиям 1 и 2.

Понятно, что фрагменты, содержащие функциональные предшественники -CO_2P^2 (например, -CH_2OP^4, где P^4 = H или подходящая защитная группа), также могут быть использованы на стадии 2, где впоследствии можно получить доступ к -CO_2P^2 путем преобразования функциональной группы (например, путем снятия защиты/окисления -CH_2OP^4).

Также понятно, что фрагменты, содержащие функциональные предшественники -$N(R^8)P^3$, также могут быть использованы на стадии 3, где -$N(R^8)P^3$ может быть впоследствии получен путем преобразования функциональной группы, например, путем перегруппировки Курциуса карбоновой кислоты или путем восстановительного

аминирования кетона или альдегида. Несколько конкретных случаев показаны на схемах **C-2**, **C-3** и **C-4**.

Схема C-2



На схеме **C-2** изображен синтез предшественника макроциклического лактама, в котором доступ к аминосодержащему фрагменту макроцикла осуществляется из ацетильного предшественника.

Стадии 1 и 2 описывают введение ацетильного фрагмента путем перекрестного сочетания нуклеофила винилового эфира, опосредованного подходящим палладиевым катализатором, с последующим кислотным гидролизом. В этой последовательности M часто представляет собой триалкилстаннан (например, как в 1-этоксивинилтрибутилстаннан), но также могут использоваться другие подходящие металлоорганические соединения для реакции кросс-сочетания. В качестве альтернативы

можно использовать реакцию сочетания Хека, опосредованную подходящим палладиевым катализатором, где M = H.

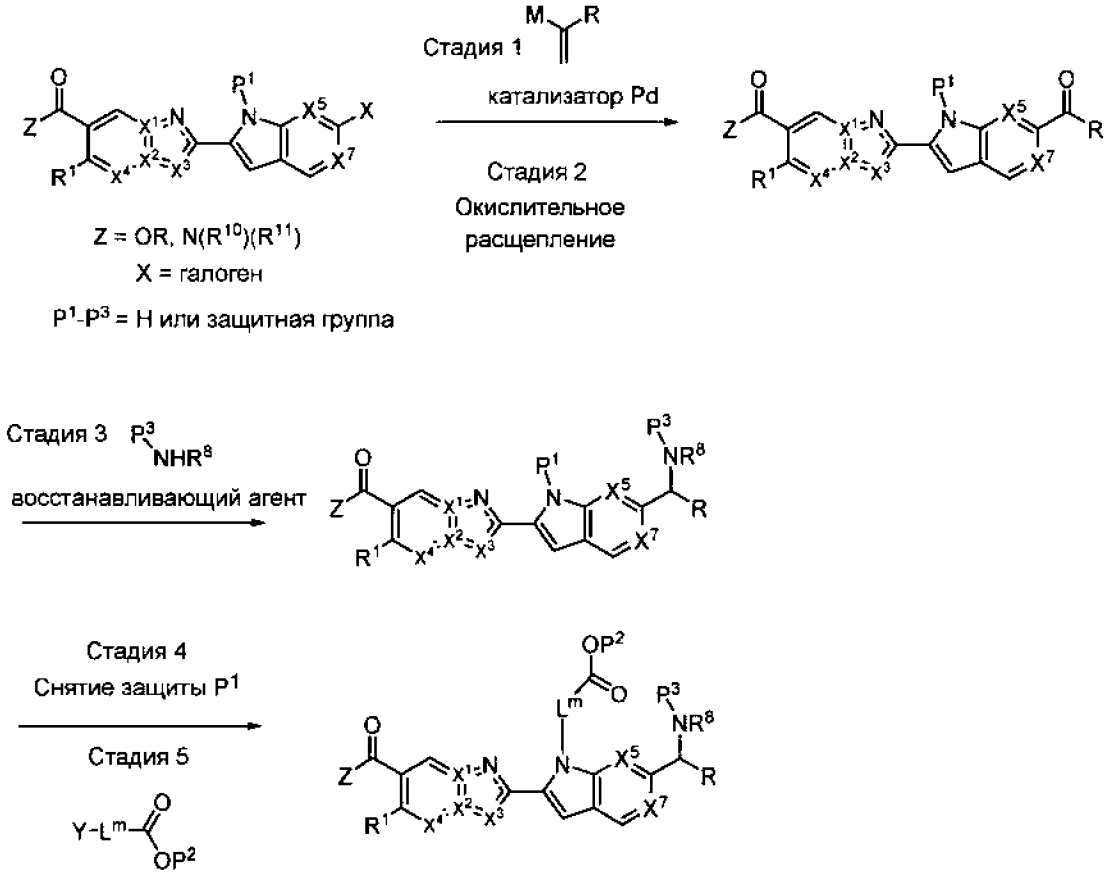
Стадия 3 описывает введение защищенной или незащищенной аминогруппы путем конденсации подходящего производного амина с последующим восстановлением образовавшегося промежуточного имина. Это преобразование можно осуществить несколькими способами, включая восстановительное аминирование in situ, когда промежуточное соединение ацетила одновременно обрабатывают амином и подходящим восстанавливающим агентом (например, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$). В качестве альтернативы это можно осуществить поэтапно, когда подходящее производное амина конденсируют в присутствии дегидратирующего реагента кислоты Льюиса (например, $TTi(OiPr)_4$, $Ti(OEt)_{-4}$, $CuSO_4$) с получением имина с последующим восстановлением на второй стадии с подходящим восстанавливающим агентом (например, $NaBH_4$, L-селектрид). Трет-бутилсульфинамид является особенно применимым производным амина из-за доступности энантиомерных форм и их известной способности контролировать стереоконфигурацию на стадии восстановления. Понятно, что манипуляции с защитной группой/вспомогательными средствами могут быть предприняты после введения амина (например, P^3 = S(O)tBu может быть удален и/или преобразован в Boc), или что с амина может быть снята защита (с получением P^3 = H) с использованием известных условий.

Стадии 4 и 5 аналогичны стадиям 1 и 2 на схеме **C-1**.

Этот продукт может быть обработан, как описано в стадиях 4 и 5 схемы **C-1**, для получения продуктов макролактама. Продукт стадии 3 также может быть дериватизирован и обработан, как описано на схеме **C-7**, для получения продуктов макролактама посредством метатезиса с замыканием кольца.

Понятно, что порядок событий, изображенных на схеме **C-2**, может быть изменен; например, стадии 4 и 5 могут предшествовать стадиям 1–3.

Схема C-3:



На схеме **C-3** изображен синтез предшественника макроциклического лактама, аналогичный описанному на схеме **C-2**, но с модифицированным способом введения карбонильной группы.

Стадии 1 и 2 описывают получение промежуточного соединения кетона (R = Me, алкильные или другие группы) или альдегида (R = H) путем реакции кросс-сочетания с олефинсодержащим партнером с опосредованием подходящим палладиевым катализатором, где M = сложный эфир бороновой кислоты, кислота, трифторборатная соль, триалкилстаннан или цинкорганический, или магнийорганический галогенид с последующим окислительным расщеплением с использованием стандартных способов (например, $OsO_4/NaIO_4$-, O_3/PPh_3 и т. д.).

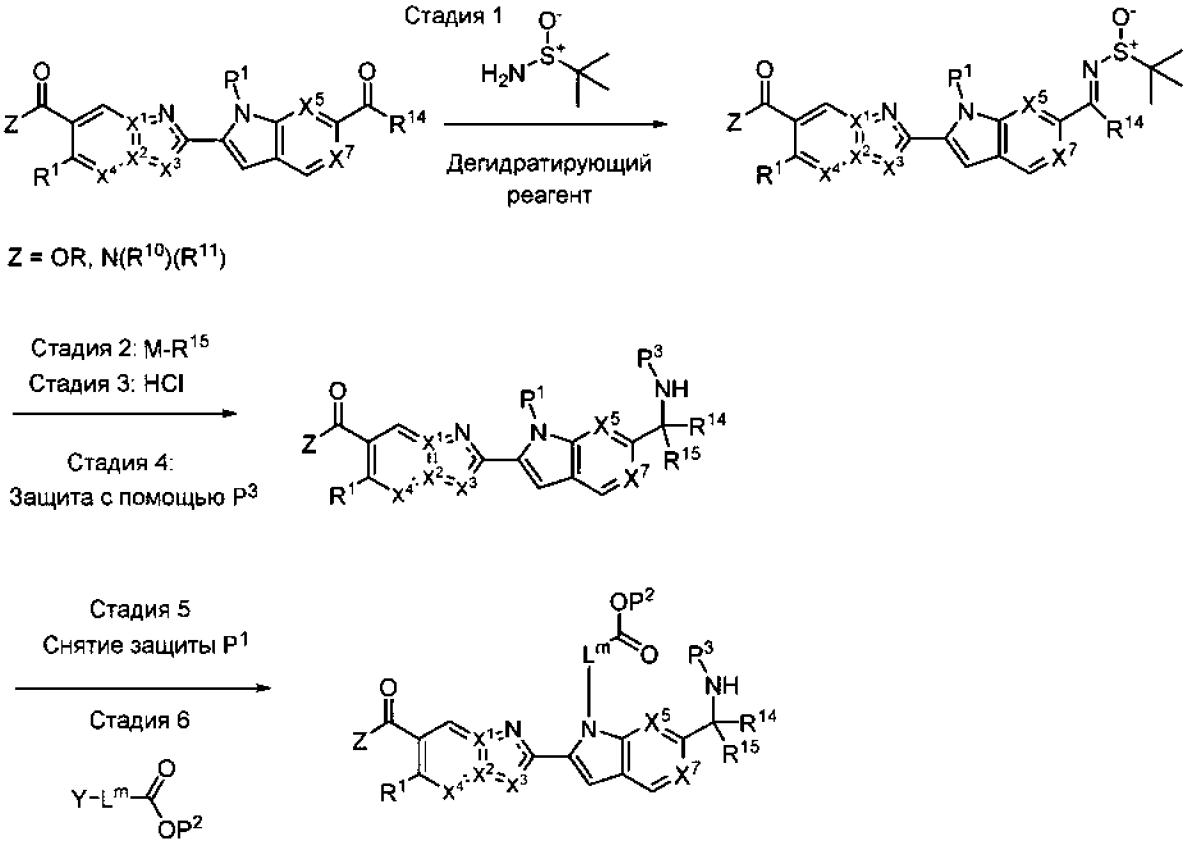
Стадии 3–5 аналогичны стадиям 3–5 на схеме **C-2**.

Продукт этой последовательности можно использовать, как описано в стадиях 4 и 5 схемы **C-1**. Продукт стадии 3 также может быть дериватизирован и обработан, как

описано на схеме **C**-7, для получения продуктов макролактама посредством метатезиса с замыканием кольца.

Понятно, что порядок событий, изображенных на схеме **C-3**, может быть изменен; например, стадии 4 и 5 могут предшествовать стадиям 1–3.

Схема C-4:



На схеме **C-4** изображен синтез предшественника макроциклического лактама, который допускает различные замены (например, R^{15}) в аминосодержащем фрагменте.

Стадия 1 описывает начальную конденсацию трет-бутилсульфинамида с альдегидом (R = H) или кетоном (R = Me, алкильная или другая группа) в присутствии дегидратирующего реагента кислоты Льюиса (например, $Ti(OiPr)_4$, $Ti(OEt)_{-4}$, $CuSO_4$) с получением сульфиниминового продукта.

Стадия 2 описывает реакцию указанного выше сульфинимина с подходящим нуклеофилом (например, M = Li, галогенид магния или галогенид цинка, R = алкил, арил, алкенил и т. д.). Этой реакции могут способствовать промоторы кислоты Льюиса (например, $BF_3{\bullet}OEt_2$, $AlMe_3$ и т. д.). В определенных случаях M-R' относится к

фторалкилсилану, где M = триалкилсилан (например, TMS-CF_3, TMS-CHF_2), и в этих случаях для облегчения реакции используется подходящий промотор (например, тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликат, тетраалкиламмония фторид и т. д.)

Стадии 3 и 4 описывают необязательное удаление трет-бутансульфинильной группы и защиту полученного амина подходящей группой P^3 (например, Boc).

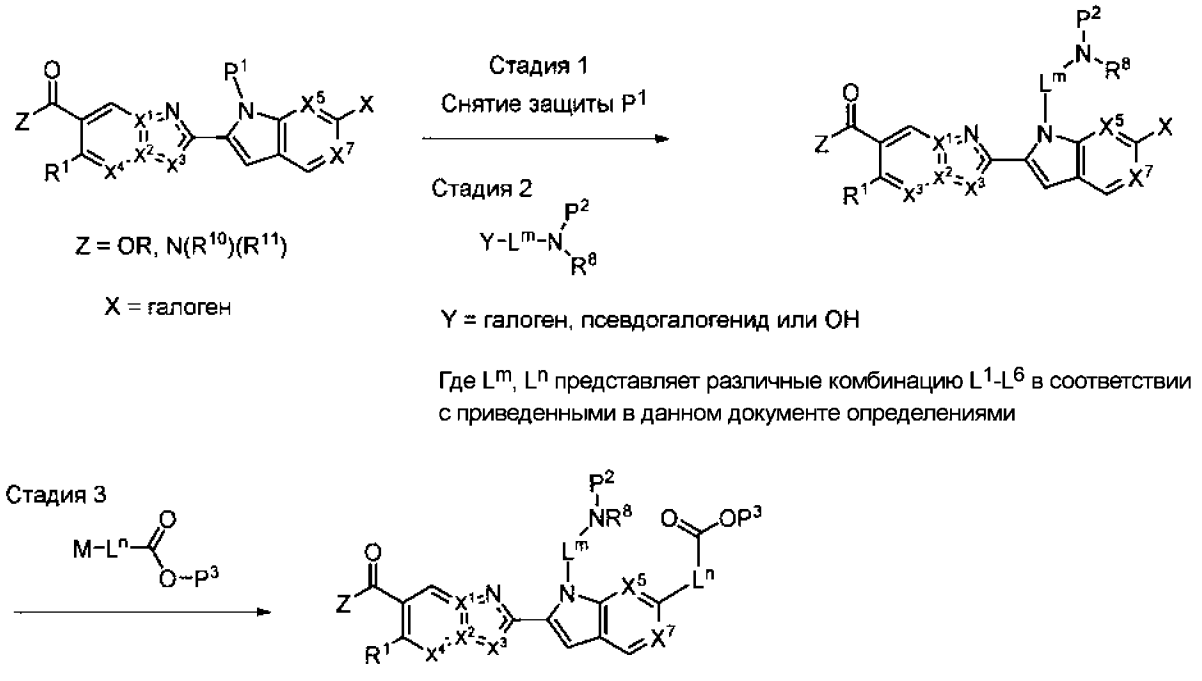
Стадии 5 и 6 аналогичны стадиям 1 и 2 на схеме **C-1.**

Понятно, что сульфинамид, описанный на стадии 1, может быть рацемическим или обогащенным до хорошего энантиомерного избытка в качестве любого из энантиомеров, и что энантиообогащенные формы могут позволить контролировать стереоцентр, образующийся при добавлении R^{15}.

Продукт этой последовательности можно использовать, как описано в стадиях 4 и 5 схемы **C-1**. Продукт стадии 4 также может быть дериватизирован и обработан, как описано на схеме **C-7**, для получения продуктов макролактама посредством метатезиса с замыканием кольца.

Понятно, что порядок событий, изображенных на схеме **C-4**, может быть изменен; например, стадии 5 и 6 могут предшествовать стадиям 1–4. Пример промежуточного соединения, полученного с помощью этой последовательности описан в синтезе **примера 259**.

Схема C-5:



На схеме **C-5** изображен синтез альтернативного макроциклического предшественника лактама путем введения фрагментов, содержащих аминогруппу и карбоновую кислоту.

Стадии 1 и 2 описывают введение защищенного аминосодержащего фрагмента предшественника макроцикла путем снятия защиты с P^1 (например, с использованием ТФУ/ДХМ, когда P^1 = Boc или SEM; или с использованием TBAF, когда P^1 = бензолсульфонил) с последующим алкилированием $Y\text{-}L^m\text{-}N(R^8)(P^2)$, где Y = галоген (предпочтительно Br или I) в присутствии подходящего основания (например, Cs_2CO_3, NaH, NaHMDS). Когда Y = OH, алкилирование, описанное на стадии 2, осуществляют с использованием протокола Мицунобу (например, с использованием DIAD и PPh_3). В определенных случаях P^1 = H, где стадия снятия защиты пропускается.

Стадия 3 описывает введение содержащего карбоновую кислоту фрагмента предшественника макроцикла путем реакции сочетания $M\text{-}L^n\text{-}CO_2P^3$, где M = сложный эфир бороновой кислоты, кислота или трифторборатная соль, триалкилстаннан, галогенид магния или цинка, в присутствии подходящего палладиевого катализатора. Одним конкретным примером $M\text{-}L^n\text{-}CO_2P^3$ является (2-(трет-бутоксикарбонил)фенил)бороновая кислота, где $M = B(OH)_2$, L^n = Ph, а P^3 = трет-бутил. Другим примером $M\text{-}L^n\text{-}CO_2P^3$ является енолят лития трет-бутилизобутирата.

Продукт этой последовательности можно использовать, как описано в стадиях 4 и 5 схемы **C-1** для получения продуктов макроциклического лактама. Примером, полученным согласно данному протоколу, является **пример 227**.

Понятно, что порядок событий, изображенных на схеме **C-5**, может быть изменен на обратный или модифицирован; например, стадия 3 может предшествовать стадиям 1 и 2.

Понятно, что фрагменты, содержащие функциональные предшественники $-CO_2P^3$ (например, $-CH_2OP^4$, где P^4 = H или подходящая защитная группа), также могут быть использованы на стадии 2, где впоследствии можно получить доступ к $-CO_2P^3$ путем преобразования функциональной группы (например, путем снятия защиты/окисления $-CH_2OP^4$).

Также понятно, что фрагменты, содержащие функциональные предшественники $-N(R^8)P^2$, также могут быть использованы на стадии 3, где $-N(R^8)P^2$ может быть впоследствии получен путем преобразования функциональной группы, например, путем перегруппировки Курциуса карбоновой кислоты или путем восстановительного аминирования кетона или альдегида.

Схема C-6:

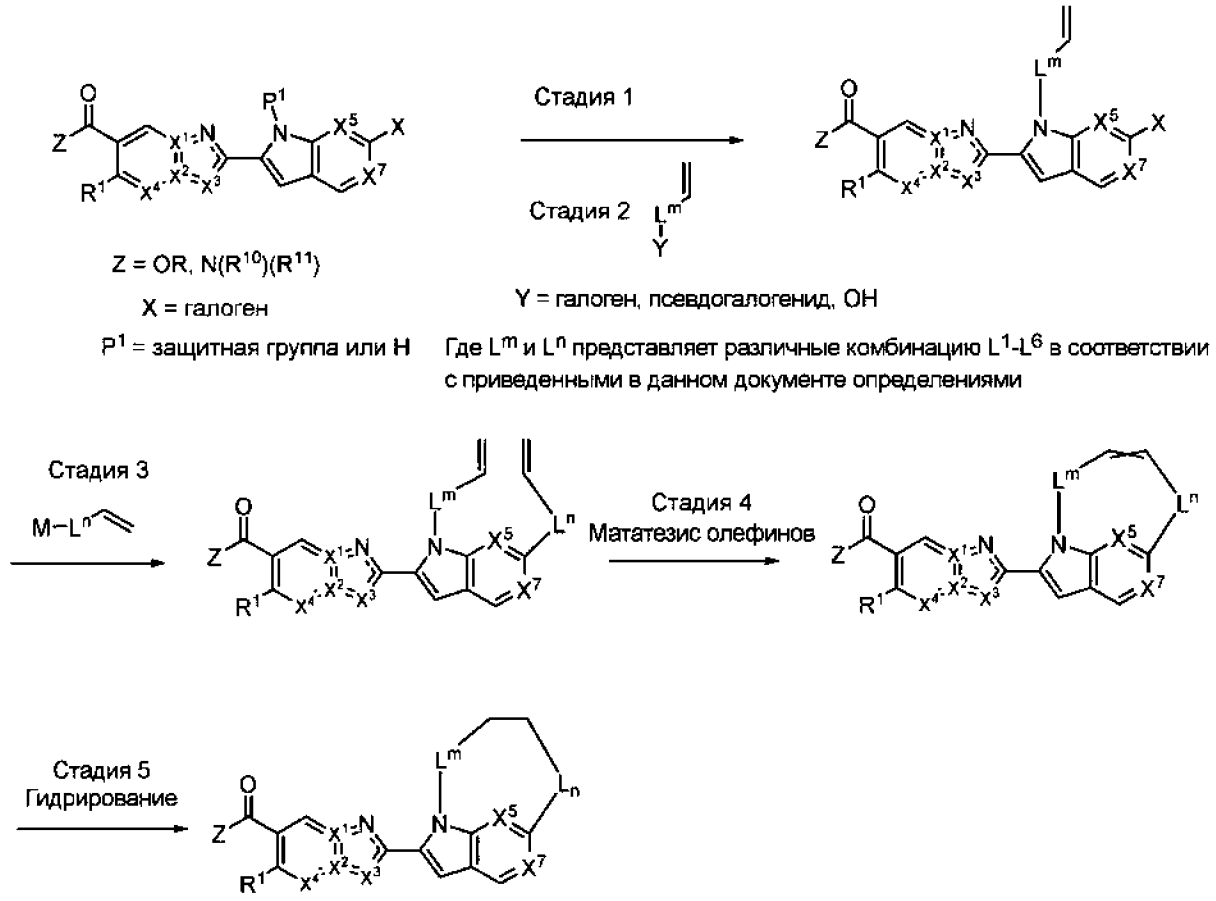


Схема **C-6** описывает синтез макроцикла с использованием подхода, заключающегося в метатезисе олефинов с замыканием кольца.

Стадия 1 выполняется, как описано в стадии 1 схемы **C-1**, или опускается, если P^1 = H.

Стадия 2 описывает включение одного олефинсодержащего фрагмента путем алкилирования Y-L^m-$CHCH_2$, где Y = галоген или псевдогалогенид (например, трифлат, тозилат, мезилат) в присутствии подходящего основания (например, Cs_2CO_3, NaH, NaHMDS и т. д.). Это преобразование может быть выполнено, когда Y = OH, с использованием протокола типа Мицунобу (например, путем обработки с использованием DIAD и PPh_3). Одним из примеров Y-L^m-$CHCH_2$ является 5-бромпент-1-ен.

Стадия 3 описывает получение второго олефинсодержащего фрагмента путем реакции кросс-сочетания с M-L^n-$CHCH_2$, где M = сложный эфир бороновой кислоты, кислота или трифторборатная соль, триалкилстаннан, галогенид магния или цинка, в присутствии подходящего палладиевого катализатора. Одним из примеров M-L^n-$CHCH_2$ является (2-винилфенил)бороновая кислота.

Стадия 4 описывает макроциклизацию бисолефинового промежуточного соединения с замыканием кольца путем обработки подходящим для метатезиса катализатором, включая (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(о-изопропоксифенилметилен)рутений (Граббс — Ховейд II), (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений (Граббс II), дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден][[5-[(диметиламино)сульфонил]-2-(1-метилэтокси-О)фенил]метилен-С]рутений(II) (Жан-1b) и другие подходящие металлокарбеновые комплексы в соответствующих условиях. Олефиновый продукт может быть образован в виде единственного геометрического изомера или смеси изомеров.

Стадия 5 описывает необязательное восстановление макроциклического олефина. Этого можно достичь путем гидрирования на подходящем металлическом катализаторе (например, Pd/C). В качестве альтернативы это может быть достигнуто с использованием диимида, который может быть получен in situ в различных условиях, одним из предпочтительных способов является использование п-толуолсульфогидразида и ацетата натрия в смесях водных/органических растворителей (например, вода/ТГФ) при повышенной температуре (например, 90°C). Последний способ применяется во избежание нежелательного гидрирования/гидрогенолиза, например, гидрогенолитического раскрытия кольца мотива винилциклопропана.

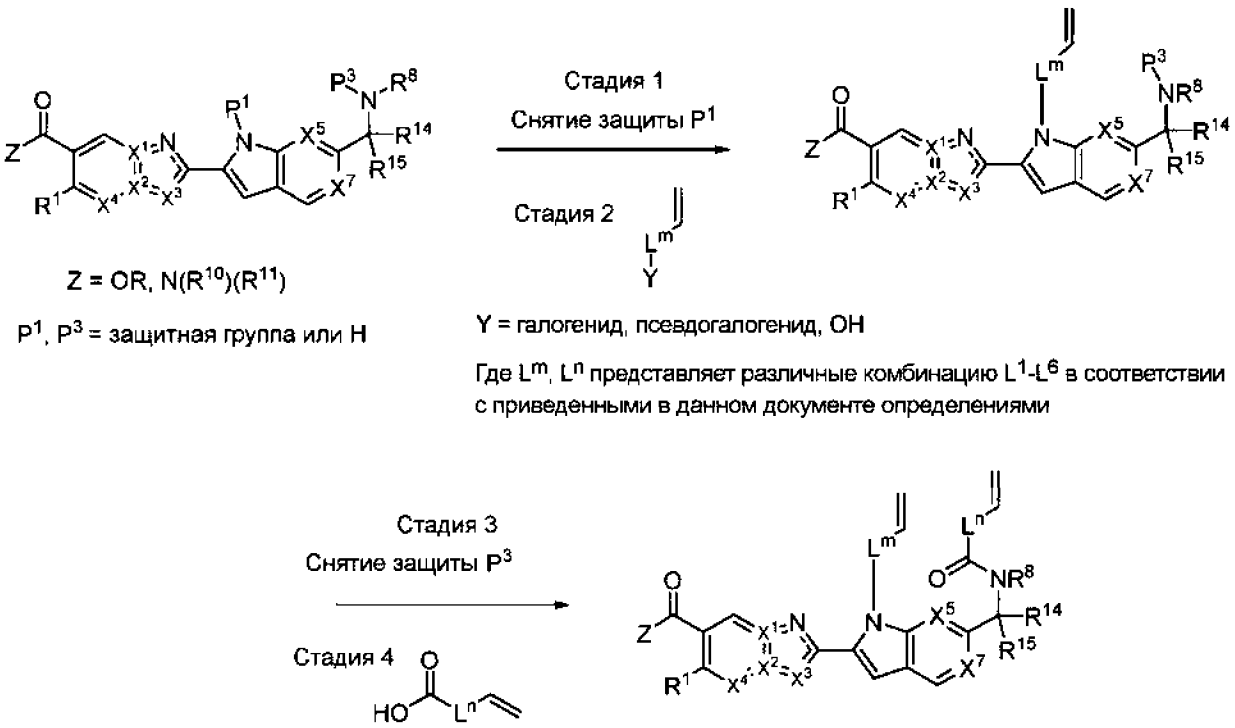
Понятно, что порядок событий, изображенных на схеме **C-6**, может быть модифицирован, например, стадия 3 может предшествовать стадиям 1 и 2.

Также понятно, что фрагменты -$CHCH_2$ изображены в этой последовательности для удобства, но также могут быть использованы замещенные олефины, которые продуктивно задействованы в реакции метатезиса.

Также понятно, что олефиновые фрагменты, изображенные на схеме **C-6**, могут быть получены из подходящего функционального предшественника после введения указанного фрагмента, содержащего предшественник, в соответствии с изображенной последовательностью. Например, среди других возможностей, олефин может быть получен из спиртового фрагмента путем окисления до соответствующего альдегида с последующим олефинированием типа Виттига. Кроме того, олефиновые фрагменты также могут быть включены путем реакции сочетания олефинсодержащего фрагмента с подходящим партнером в L^n и L^m. Например, олефиновый фрагмент может быть получен из соответствующего арилгалогенида (например, где L^n = фенил) путем реакции

кросс-сочетания M-$CHCH_2$, где M = M = сложный эфир бороновой кислоты, кислота, трифторборатная соль, триалкилстаннан, галогенид магния или цинка, в присутствии подходящего палладиевого катализатора. Альтернативно, олефинсодержащий фрагмент карбоновой кислоты может быть связан с аминным фрагментом в L^m или L^n с образованием амидсодержащего предшественника метатезиса с замыканием кольца; более конкретная версия этого общего подхода представлена на схеме **C-7** ниже.

Схема C-7:



На схеме **C-7** описан синтез амидсодержащего предшественника макроциклизации метатезиса с замыканием кольца.

Стадия 1 соответствует описанию стадии 1 схемы **C-1** или опускается, если P^1 = H.

Стадия 2 описывает алкилирование Y-L^m-$CHCH_2$ (где Y = галоген) в присутствии подходящего основания (например, Cs_2CO_3, NaH, NaHMDS). Когда Y = OH, алкилирование, описанное на этой стадии, осуществляют с использованием протокола Мицунобу (например, с использованием DIAD и PPh_3).

Стадии 3 и 4 описывают введение второго олефинсодержащего фрагмента путем удаления защитной группы P^3 (например, с использованием ТФУ/ДХМ, когда P^3 = Boc) с последующим образованием амидной связи с помощью CH_2CH-L^{-n}-CO_2H. Стадия образования амидной связи осуществляется с помощью стандартных реагентов для реакции сочетания пептидов (например, DIC, EDC, HATU и т. д.) в присутствии

подходящего основания (например, Et_3N, основания Хюнига), или кислоту сначала может быть преобразована в соответствующий ей хлорангидрид с оксалилхлоридом.

Продукт этой последовательности можно использовать, как описано на стадиях 5 и/или 6 на схеме **C-6**, для получения макроциклических продуктов. Примерами соединений, полученных с помощью этого подхода, являются **примеры 1–3** и **пример 273**.

Понятно, что порядок событий, изображенных на схеме **C-7**, может быть изменен; например, если стадии 3 и 4 предшествуют стадиям 1 и 2.

Также понятно, что фрагменты $-CHCH_2$ изображены в этой последовательности для удобства, но также могут быть использованы замещенные олефины, которые продуктивно задействованы в реакции метатезиса.

Также понятно, что функциональные предшественники олефинов, изображенных на схеме **C-7**, могут быть введены с использованием тех же подходов сочетания фрагментов, и что изображенные олефины могут быть впоследствии введены с использованием известных специалистам в данной области преобразований в изображенные олефины. Например, олефиновый фрагмент может быть получен из соответствующего арилгалогенида (например, где L^n = фенил) путем реакции кросс-сочетания $M-CHCH_2$, где M = M = сложный эфир бороновой кислоты, кислота, трифторборатная соль, триалкилстаннан, галогенид магния или цинка, в присутствии подходящего палладиевого катализатора.

Схема C-8:

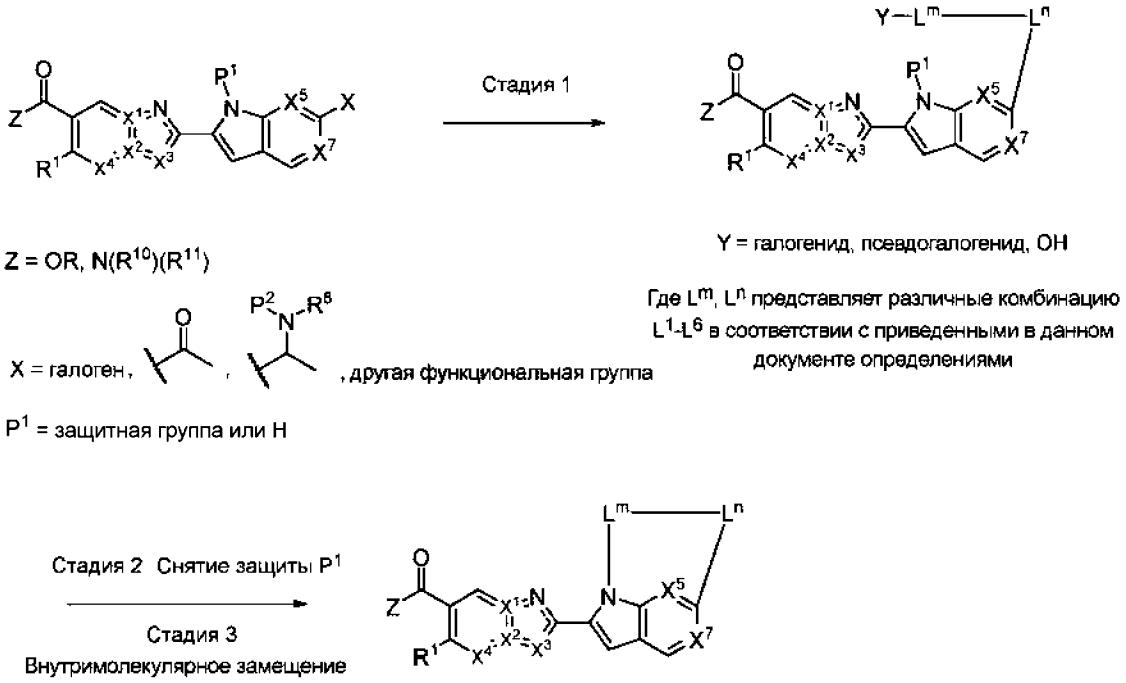


Схема **C-8** описывает получение предшественника макроциклизации внутримолекулярного замещения.

Стадия 1 описывает обобщенное введение фрагмента $-L^n-L^m-Y$, где L^m и L^n содержат желаемые комбинации групп L, описанных в настоящем документе, или их предшественников, и где Y = OH, галоген или псевдогалогенид (например, трифлат, мезилат и т. д.). Это достигается с использованием описанных в данном документе способов или других способов, известных специалистам в данной области техники, начиная с группы X, которая может представлять собой галоген, ацетил, аминоалкильный фрагмент или другой функциональный предшественник любой группы L, описанной в данном документе.

Стадия 2 описывает снятие защиты с защитной группы P^1 для выявления нуклеофильного индола или азаиндола. Отдельные примеры описаны на стадии 1 схемы **C-1**. Когда P^1 = H, данная стадия опускается. Защитная группа P^1 также может быть удалена до, после или на любой соответствующей стадии в ходе последовательности, используемой для введения L^n-L^m-Y.

Стадия 3 описывает внутримолекулярное смещение с образованием макроцикла, которое может быть осуществлено в случаях, когда Y = галоген или псевдогалогенид (например, тозилат, трифлат, мезилат и т. д.), путем обработки подходящим основанием (например, $-Cs_2CO_3$, K_2CO_3, NaHMDS). Когда Y = OH, это смещение может быть осуществлено с использованием протокола Мицунобу, например, путем обработки

с применением PPh_3. Примерами, полученными с использованием этой последовательности, являются **пример 127**, **пример 291** и **пример 25**.

Схема C-9:

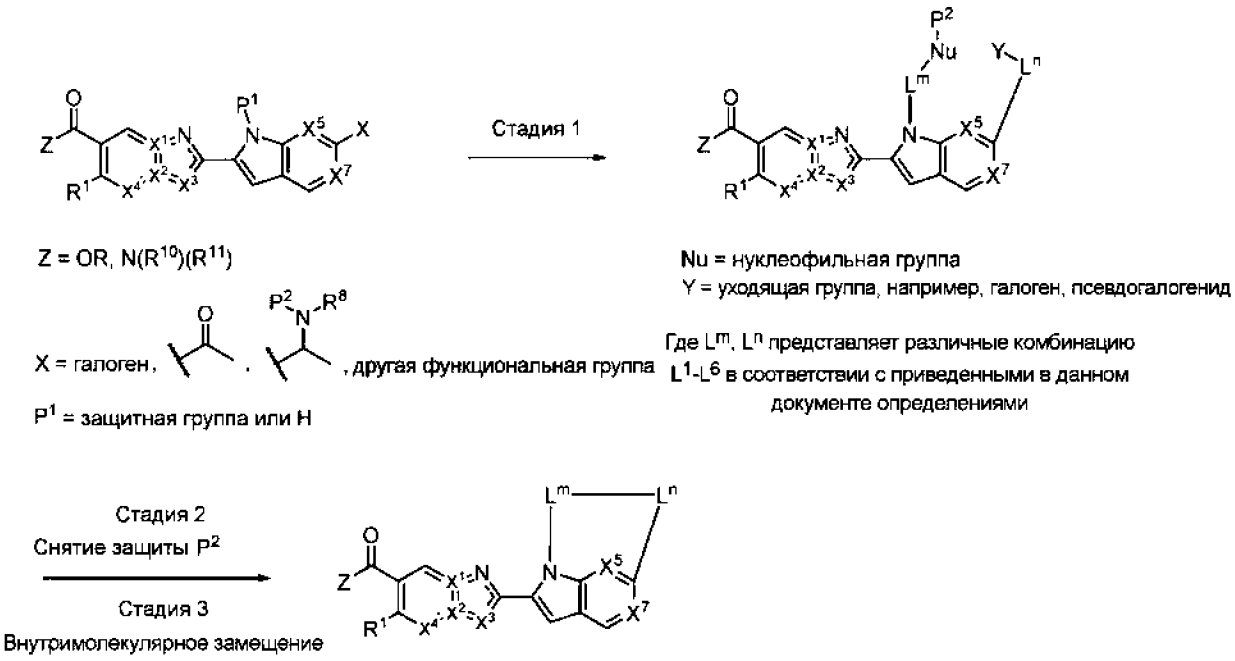


Схема **C-9** описывает альтернативный синтез макроцикла с использованием стратегии внутримолекулярного замещения.

Стадия 1 описывает общий подход к предшественнику макроцикла, который содержит фрагменты Nu-P^2, где Nu = нуклеофильная группа (например, кислород, азот или сера) и уходящую группу Y (например, галоген, трифлат, мезилат и т. д.). В некоторых случаях Y = OH. Эти фрагменты могут быть обработаны в любом подходящем порядке с использованием подходов, подобных описанным в данном документе, или с помощью преобразований, известных специалистам в данной области техники.

Стадия 2 описывает снятие защиты с Nu-P^2, которое можно осуществить в стандартных условиях. Когда P^2 = H, данная стадия опускается. В случае, когда Nu-P^2 представляет собой защищенный нуклеофил азота с подходящей нуклеофильностью (например, NH-нозил, NHBoc), эту стадию снятия защиты можно опустить или провести после макроциклизации, описанной на стадии 3.

Стадия 3 описывает внутримолекулярный синтез макроцикла, который может быть осуществлен в случаях, когда Y = галоген или псевдогалогенид (например, тозилат, трифлат, мезилат и т. д.), путем обработки подходящим основанием (например, Cs_2CO_3, K_2CO_3, NaHMDS). Когда X = OH, это смещение может быть осуществлено с использованием протокола Мицунобу, например, путем обработки с применением PPh_3.

Понятно, что связность предшественника макроцикла может быть обратной (например, когда Y связан с L^m, а Nu-P^2 связан с L^n, как показано), но та же самая последовательность может использоваться для осуществления макроциклизации.

Примером соединения, полученного с помощью этого подхода, является **пример 96**.

Схема C-10:

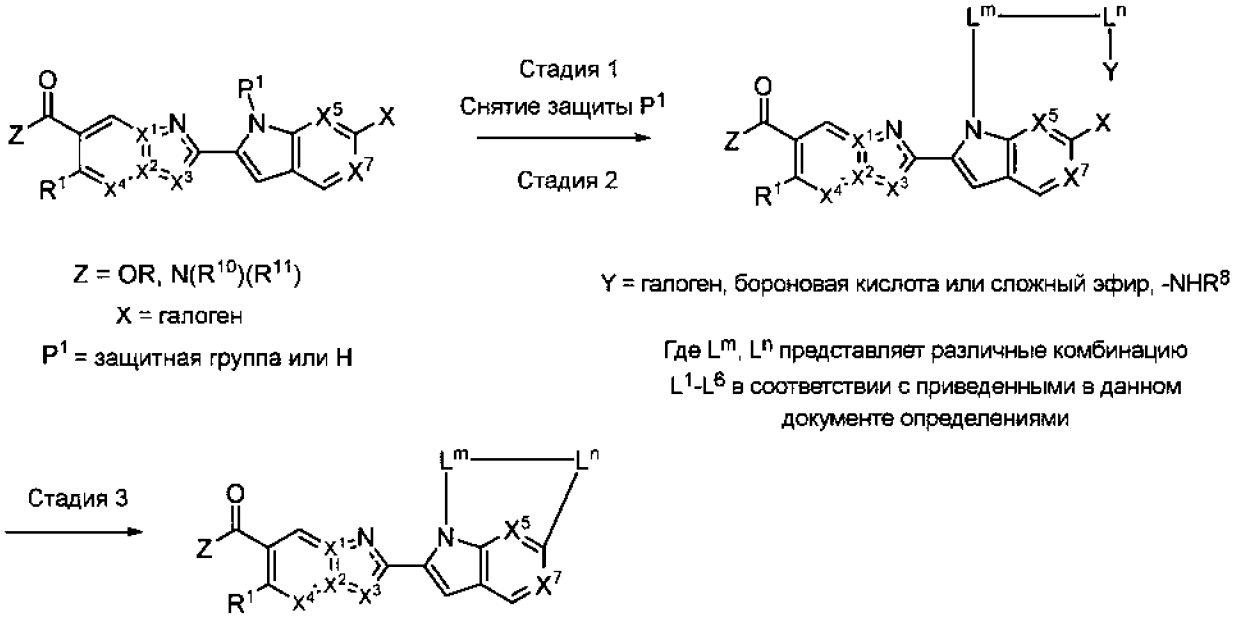


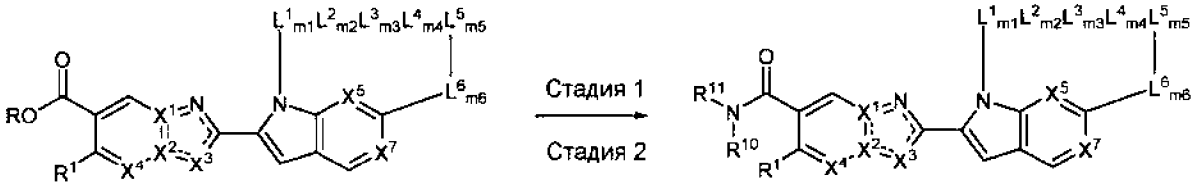
Схема **C-10** описывает синтез макроцикла путем внутримолекулярного кросс-сочетания.

Стадия 1 соответствует описанию на схеме **C-1**.

Стадия 2 описывает обобщенное введение фрагмента -L^n-L^m-Y, где L^m и L^n содержат желаемые комбинации групп L, описанных в настоящем документе, или их предшественников, и где Y = галоген, бороновая кислота, сложный эфир, другое подходящее металлоорганическое производное или -NH(R^8). Это достигается с использованием протоколов, аналогичных описанным в данном документе, или путем преобразований, известных специалистам в данной области техники. В случае, когда Y = бороновая кислота, сложный эфир, другое подходящее металлоорганическое производное или -NH(R^8), макроциклизация может быть осуществлена путем обработки подходящим палладиевым катализатором в соответствующих условиях. В случае, когда Y = галоген, промежуточное соединение можно обработать с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана и подходящего палладиевого катализатора в соответствующих условиях для получения продукта

макроцикла за счет промежуточного сложного эфира пинаколбороновой кислоты. Примером, подготовленным с помощью этой стратегии, является **пример 85**.

Схема D-1



R = Me, Et, iPr, tBu и т. д.

Схема **D-1** описывает введение групп -N(R^{10})(R^{11}) посредством образования амидной связи.

Стадия 1 описывает гидролиз фрагмента сложного эфира с получением соответствующей карбоновой кислоты. Этого можно достичь с использованием множества условий, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая обработку гидроксидом (например, LiOH, NaOH, KOH и т. д.) в подходящей смеси растворителей и при подходящей температуре. Это также может быть достигнуто в кислых условиях (например, ТФУ, HCl), особенно когда R = трет-бутил. Также можно использовать другие известные группы R, совместимые с описанными в данном документе химическими реакциями, и их можно удалить, используя стандартные условия, известные специалистам в данной области техники.

Стадия 2 показывает получение соединений формулы (I) с помощью реакции образования амидной связи. Подходящие условия сочетания, реагенты и/или катализаторы хорошо известны в данной области техники.

Понятно, что последовательность, описанная выше, может быть осуществленана любой подходящей стадии перед получением макроциклического промежуточного соединения, изображенного на схеме **D-1**.

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ

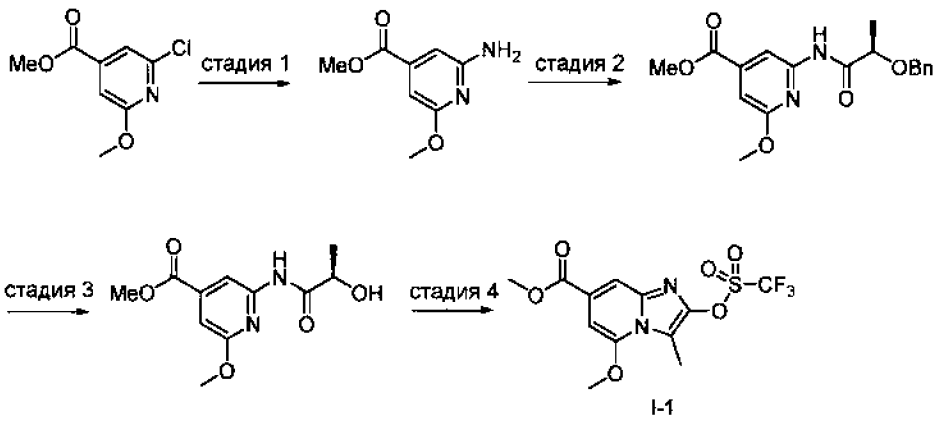
Способы получения новых соединений, описанных в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники, а подходящие процедуры описаны, например, в схемах реакций и примерах ниже.

Химические названия примеров в таблицах 1 и 1A были сгенерированы с использованием OpenEye, реализованного в программе Biovia Pipeline Pilot компании Dassault Systemes (версия 19.1.0.1963). ChemBioDraw Ultra 14.0 или функция присвоения

названий, встроенная в Biovia Notebook 2019 (версия 19.1.0.23), использовались для генерации названий промежуточных соединений, представленных в данном документе. Следует понимать, что для идентификации примеров или промежуточных соединений одной и той же структуры могут использоваться другие названия. Другие соединения, такие как реактивы, реагенты и растворители, могут быть обозначены общепринятыми названиями, систематическими или несистематическими названиями. Соединения могут также быть названы с использованием других номенклатурных систем и символов, которые являются общепризнанными в области химии, включая, например, Chemical Abstract Service (CAS) и International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Порядок наименования и нумерации соединений по данному раскрытию иллюстрируется репрезентативными соединениями формулы (I) или (Ia)-(Iv), представленными в таблицах 1 и 1A ниже. Соединения, представленные в таблицах 1 и 1A, могут представлять собой один энантиомер (*например*, (S)-энантиомер, (R)-энантиомер), или соединения могут присутствовать в рацемической или скалемической композиции, имеющей один или более диастереомеров или энантиомеров в виде смеси.

1. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ I-1 – I-25

Получение метил 5-метокси-3-метил-2-(((трифторметил)сульфонил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (I-1)



I-1

Стадия 1. Метил 2-хлор-6-метоксиизоникотинат (10 г, 50 мМоль), $Pd_2(dba)_3$ (900 мг, 1,0 мМоль), Ксантфос (1150 мг, 1,99 мМоль) и карбонат цезия (33 г, 100 мМоль) растворяли в 1,4-диоксане (300 мл) в атмосфере N_2. Добавляли бензофенонимин (9,6 мл, 57 мМоль), и полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали и разделяли между EtOAc и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в ТГФ (300 мл) и воде (150 мл). Добавляли хлористоводородную кислоту (12 М, 21 мл, 250 мМоль), и полученную смесь

перемешивали пока ЖХ/МС не указала на завершение (~1 ч). Добавляли твердый $NaHCO_3$ (25 г, 300 мМоль), и полученную смесь разводили EtOAc и водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0 – 60% EtOAc в гексане) с получением метил 2-амино-6-метоксиизоникотината. ЭР/МС: *m/z* 183,1 $[M+H]^+$.

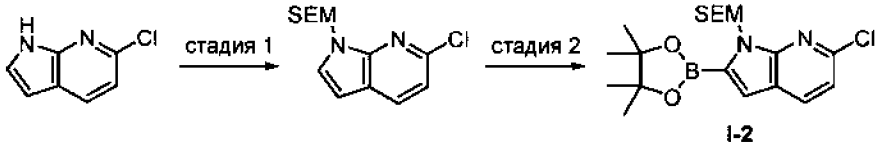
Стадия 2. (R)-2-(бензилокси)пропановую кислоту (3,84 г, 21,3 мМоль) растворяли в ДХМ (64 мл) в атмосфере N_2. Добавляли ДМФ (100 мкл) с последующим добавлением по каплям оксалилхлорида (1,80 мл, 21,3 мМоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем добавляли к раствору метил-2-амино-6-метоксиизоникотината (3 г, 16,5 мМоль) и триметиламина (6,9 мл, 50 мМоль) в ДХМ (40 мл), охлажденному на водяной бане со льдом. Перемешиваемой смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 90 мин смесь разводили ДХМ и водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10 – 50% EtOAc в гексане) с получением метил (R)-2-(2-(бензилокси)пропанамидо)-6-метоксиизоникотината. ЭР/МС: *m/z* 345,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Метил (R)-2-(2-(бензилокси)пропанамидо)-6-метоксиизоникотинат (5,19 г, 15 мМоль) растворяли в ТГФ (100 мл) и EtOH (50 мл). Добавили палладий на угле (Degussa, 10% сухой массы, 50% общей массы воды) (2 г, 0,94 мМоль) и реакционный сосуд продували H_2. Полученную смесь перемешивали при 1 атм H_2 в течение 90 мин, а затем фильтровали через слой целита с ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением метил (R)-2-(2-гидроксипропанамидо)-6-метоксиизоникотината, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 255,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Метил-(R)-2-(2-гидроксипропанамидо)-6-метоксиизоникотинат (3,78 г, 14,9 мМоль) растворяли в ДХМ (150 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали на бане с CO_2/ацетоном. Добавляли 2-метоксипиридин (4,7 мл, 44,7 мМоль), а затем по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (7,53 мл, 44,6 мМоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут, а затем давали нагреться до комнатной температуры. Через 5 ч реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, и водную фазу подкисляли HCl. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка посредством

хроматографии на силикагеле (20 – 100% EtOAc в гексанах) давала метил 5-метокси-3-метил-2-(((трифторметил)сульфонил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 368,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,89 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).

Получение 6-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (I-2)



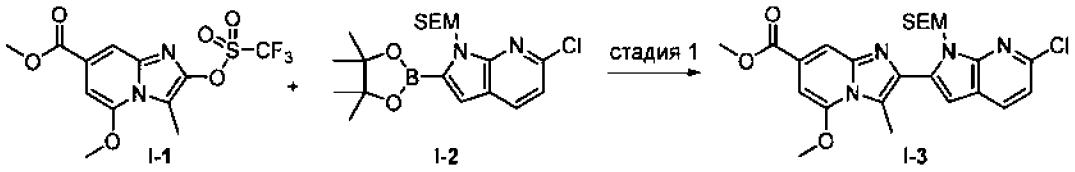
I-2

Стадия 1. В атмосфере аргона 6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (37,9 г, 248,1 мМоль) и сухой ДМФ (800 мл) добавляли в 3-литровую высушенную в сушильном шкафу круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой. Смесь охлаждали до 0 °C и порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 10,9 г, 273 мМоль, 1,1 экв.) в течение 10 минут. Полученную смесь энергично перемешивали в течение 1 часа и добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (45,5 г, 273 мМоль, 1,1 экв.). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, разводили дихлорметаном (1,5 л), а затем гасили водой (100 мл). Добавляли дополнительное количество воды (500 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексане, от 0 до 5%) с получением 6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина. ЭР/МС: *m/z* 283,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 мгц, хлороформ-d) δ 7,84 (д, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,32 (д, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,10 (д, J = 8,1 Гц, 1 H), 6,52 (д, J = 3,6 Гц, 1 H), 5,64 (с, 2 H), 3,53 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 2 H), 0,91 (т, J = 7,2 Гц, 2 H), -0,06 (с, 9 H).

Стадия 2. Раствор 6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (8,8 г, 31,1 мМоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали до -78 °C и по каплям в течение 10 минут добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 37,3 мМоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение дополнительных 2 ч при этой температуре. Затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,94 г, 37,3 мМоль, 1,2 экв.) и смесь нагревали до -20 °C в течение одного часа. Затем смесь перемешивали в течение 5 дополнительных минут при -20 °C перед гашением HCl (1 М, 60 мл). Смесь разводили EtOAc и водой. Органическую фазу сушили и концентрировали, а оставшееся масло оранжевого цвета очищали посредством хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc, от 0 до 10%). Был получен 6-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-

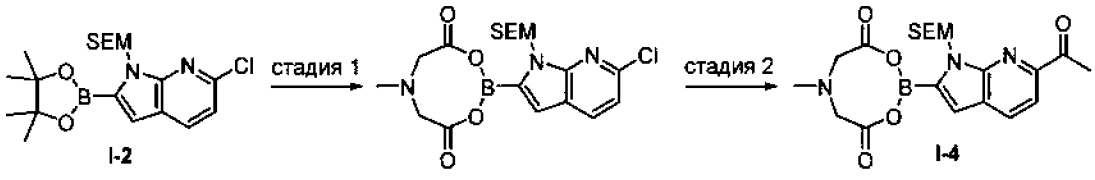
(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин. ЭР/МС: *m/z* 409,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$) δ 7,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 – 7,06 (м, 2H), 5,91 (с, 2H), 3,59 – 3,50 (м, 2H), 1,39 (с, 12H), 0,96 – 0,85 (м, 2H), -0,07 (с, 9H).

Получение метил 2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (I-3)



Стадия 1. В круглодонную колбу загружали 6-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (**I-2**, 11,5 г, 1,1 экв.), метил 5-метокси-3-метил-2-(((трифторметил)сульфонил)окси)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (**I-1**, 9,4 г, 1 экв.) и трехосновный фосфат калия (16,2 г, 3 экв.). Добавляли диоксан (120 мл) и воду (14 мл), и смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут. Одной порцией добавляли $PdCl_2$(dppf) (1,56 г, 7,5 моль %) и смесь нагревали до 45 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали, используя EtOAc и воду, а объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, затем упаривали досуха. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием загрузки твердого вещества над силикагелем (0–45% эфир/(гексан:ДХМ 1:1)) позволила получить метил-2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 501,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$) δ 8,08 (шир. с, 1H), 7,88 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,68 (шир. с, 1H), 6,66 (шир. с, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,48 – 3,37 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 0,82 – 0,71 (м, 2H), -0,18 (с, 9H).

Получение 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (I-4)



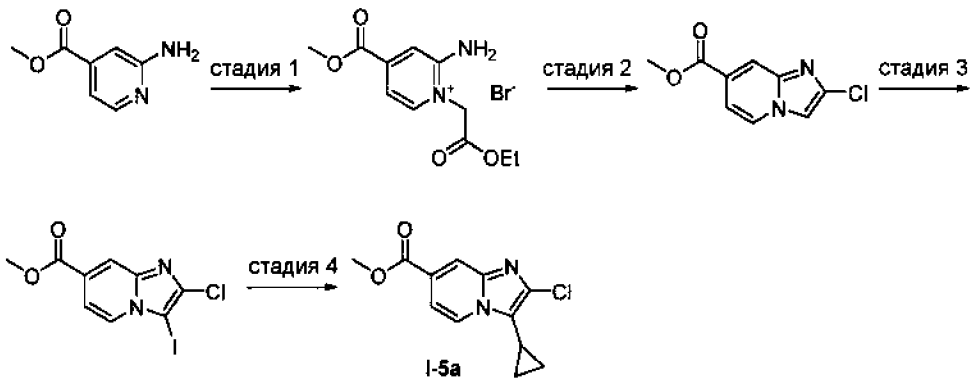
Стадия 1. К раствору 6-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (**I-2**, 9,6 г, 23,5 мМоль) в ТГФ (120 мл) и воде (30 мл) добавляли периодат натрия (14 г, 70,5 мМоль). После

перемешивания в течение 20 минут при комнатной температуре добавляли хлористоводородную кислоту (1 М, 18 мл). Еще через 2,5 часа реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток вместе с метилиминодиуксусной кислотой (10,4 г, 70 мМоль) и 4 Å MS (15 г) растворяли ДМФ (52 мл), и эту смесь нагревали до 120°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Смесь охлаждали и фильтровали для удаления сит, промывая ДМФ. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток распределяли между EtOAc и водой (~100 мл каждого). Фазы разделяли, и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали на силикагеле (5 – 25% ацетон в гексане) с получением 2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,09 (д, J = 16,5 Гц, 2H), 3,94 (д, J = 16,5 Гц, 2H), 3,68 – 3,59 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,00 – 0,81 (м, 2H), 0,00 (с, 9 H).

Стадия 2. 2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион (4,51 г, 10,3 мМоль) растворяли в диоксане (100 мл) в атмосфере N_2. Реакционную смесь дегазировали барботированием Ar в течение 10 мин. Добавляли 1-этоксивинилтрибутилстаннан (7,4 мл, 20,6 мМоль) и $PdCl_2$(dppf) (750 мг, 1,23 мМоль), и полученную смесь нагревали до 100 °C. Через 20 часов ЖХ-МС показала полную конверсию, и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровали через слой целита, а слой три раза промыли EtOAc. Полученный раствор упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в ТГФ (100 мл) и добавляли водный 1 М раствор HCl (50 мл, 50 мМоль). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 45 минут, а затем разводили ДХМ (200 мл) и водой (150 мл). Фазы разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ (150 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на силикагеле (5–70% ацетон в гексане) позволила получить 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,46 (д, J = 17,3 Гц, 2H), 4,17 (д, J = 17,2 Гц, 2H),

3,59 – 3,50 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,01 – 0,92 (м, 2H), -0,03 – -0,11 (м, 1H), -0,08 (с, 9H).

Получение метил 2-хлор-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (I-5a)



Стадия 1. Метил 2-аминоизоникотинат (7 г, 46 мМоль) суспендировали в этилбромацетате (22 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 часов. Реакционную смесь разводили простым эфиром, перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Твердые вещества промывали простым диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме с получением 2-амино-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-(метоксикарбонил)пиридин-1-ия бромида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,02 (с, 2H), 8,15 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 7,0, 1,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,21 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,25 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

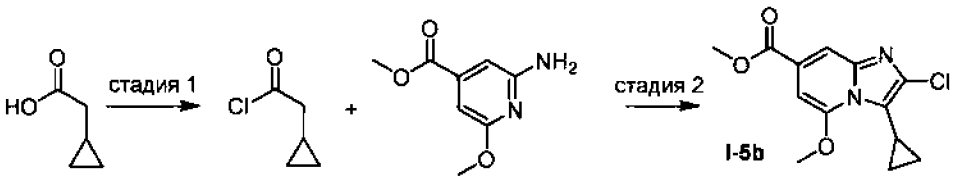
Стадия 2. Смесь 2-амино-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-(метоксикарбонил)пиридин-1-ия бромида (580 мг, 1,82 мМоль) и оксихлорида фосфора (3,4 мл, 36,6 мМоль) нагревали при 110 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили порциями в воде комнатной температуры Реакцию разводили с применением EtOAc и гасили насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0–50% ацетон в гексане) с получением метил 2-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 211,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору метил-2-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (1,04 г, 4,94 мМоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли N-йодосукцинимид (1,35 г, 6 мМоль). Через 90 мин реакционную смесь гасили 10%-ым водным раствором тиосульфата натрия и разводили водой. Гетерогенную смесь фильтровали, твердые вещества промывали

водой и сушили в вакууме с получением метил-2-хлор-3-йодимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 337,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Смесь метил-2-хлор-3-йодимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (2,09 г, 6,21 мМоль), циклопропилтрифторбората калия (2315 мг, 15,64 мМоль), ацетата палладия(II) (167 мг, 0,74 мМоль), бутилди-1-адамантилфосфина (539 мг, 1,5 мМоль) и карбоната цезия (8150 мг, 25,01 мМоль) в диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–40% этилацетат в гексане) с получением метил-2-хлор-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 251,1 $[M+H]^+$.

Получение метил 2-хлор-3-циклопропил-5-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (I-5b)

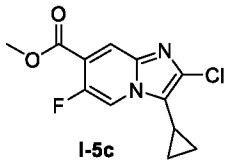


Стадия 1. Раствор оксалилхлорида (2 М, 10,3 мл, 20,6 мМоль) в дихлорметане добавляли к раствору 2-циклопропилуксусной кислоты (1,0 мл, 10,3 мМоль) в дихлорметане (17 мл) при комнатной температуре. Добавляли ДМФ (4 капли) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-циклопропилацетилхлорида, который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. К смеси 2-циклопропилацетилхлорида (1,22 г, 10,3 мМоль, выше) и метил-2-амино-6-метоксиизоникотината (промежуточное соединение, описанное в синтезе **I-1**, 1,50 г, 8,23 мМоль) в хлороформе (50 мл) добавляли триэтиламин (2,3 мл, 16,5 мМоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь переносили в 5 x 10 мл герметичные реакционные сосуды. В каждый сосуд добавляли триэтиламин (0,24 мл, 1,72 мМоль) и тионилхлорид (0,26 мл, 3,6 мМоль). Каждый сосуд закрывали и реакционные смеси нагревали при 70 °C в течение 90 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционные смеси объединяли, разводили

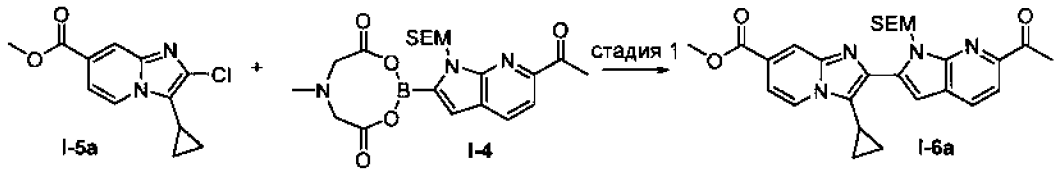
дихлорметаном и гасили насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) Органический и водный слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–40% этилацетат/гексан) с получением метил 2-хлор-3-циклопропил-5-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 281,0 $[M+H]^+$.

метил 2-хлор-3-циклопропил-6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (I-5c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-5a,** с использованием метил 2-амино-5-фторизоникотината. ЭР/МС: *m/z* 269,2 $[M+H]^+$.



I-5c

Получение метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (I-6a)

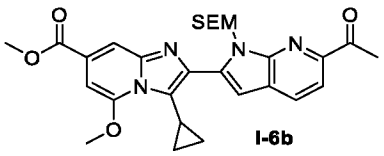


I-5a **I-4** **I-6a**

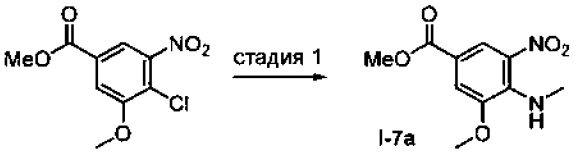
Стадия 1. Смесь метил 2-хлор-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (**I-5a**, 800 мг, 3,19 мМоль), K_3PO_4 (5,08 г, 23,9 мМоль), 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-метил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (**I-4**, 1,84 г, 4,13 мМоль) и XPhos Pd G3 (271 мг, 0,32 мМоль) в диоксане (25 мл) и воде (5 мл) нагревали до 100 °C. Через 3 часа добавляли дополнительное количество **I-4** (923 мг, 2,07 мМоль) и XPhos Pd G3 (270 мг, 0,32 мМоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °C. Через 1 час реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–50% этилацетат в гексане) с получением метил-2-(6-ацетил-1-((2-

(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 505,0 $[M+H]^+$.

метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропил-5-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (I-6b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-6a,** начиная с **I-5b**. ЭР/МС: *m/z* 535,0 $[M+H]^+$.

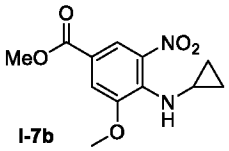


Получение метил 2-(6-бром-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-7a)



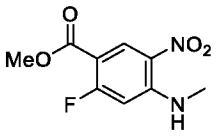
Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали метил 4-хлор-3-метокси-5-нитробензоат (14,0 г, 57 мМоль) и гидрохлоридную соль метиламина (4,65 г, 69 мМоль). Твердые вещества помещали в ДМФ (100 мл) и добавляли триэтиламин (14,1 г, 143 мМоль). Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов. Реакцию разделяли между водой и ДХМ. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ и объединенные органические слои промывали водой, а затем солевым раствором. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Неочищенный продукт растворяли в горячем EtOAc (80 мл) и добавляли гексан (220 мл). Смеси давали остыть до комнатной температуры и кристаллизацию выдерживали в течение ночи, прежде чем собрать твердые вещества путем фильтрования с получением метил 2-(6-бром-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 241,0 $[M+H]^+$.

метил 4-(циклопропиламино)-3-метокси-5-нитробензоат (I-7b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием циклопропиламина вместо метиламина. ЭР/МС: *m/z* 267,0 $[M+H]^+$.



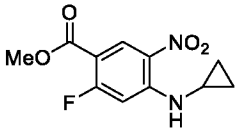
I-7b

метил 2-фтор-4-(метиламино)-5-нитробензоат (I-7c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата. ЭР/МС: 227,1 $[M-H]^+$.



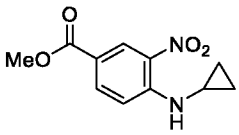
I-7c

метил 4-(циклопропиламино)-2-фтор-5-нитробензоат (I-7d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и циклопропиламина вместо метиламина. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,64 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,16 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,76 – 2,64 (м, 1H), 0,98 – 0,87 (м, 2H), 0,76 – 0,64 (м, 2H).



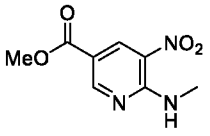
I-7d

метил 4-(циклопропиламино)-3-нитробензоат (I-7e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 4-фтор-3-нитробензоата и циклопропиламина вместо метиламина. ЭР/МС: *m/z* 237,8 $[M+H]^+$.



I-7e

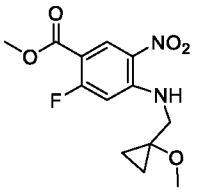
метил 6-(метиламино)-5-нитроникотинат (I-7f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 6-фтор-5-нитроникотината. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,97 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,10 (д, J = 4,8 Гц, 3H).



I-7f

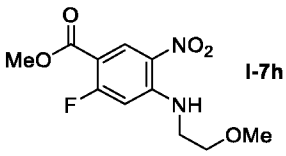
метил 2-фтор-4-[(1-метоксициклопропил)метиламино]-5-нитробензоат (I-7g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,**

с использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и (1-метоксициклопропил)метанамина вместо метиламина. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,95 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 6,50 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,42 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,35 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,06 – 1,01 (м, 2H), 0,71 – 0,65 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 мгц, хлороформ-*d*) δ -98,29 (д, *J* = 13,5 Гц).



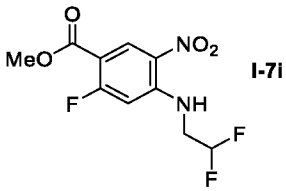
I-7g

метил 2-фтор-4-((2-метоксиэтил)амино)-5-нитробензоат (I-7h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** **с** использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и 2-метоксиэтанамина. ЭР/МС: *m/z* 273,0 $[M-H]^+$.



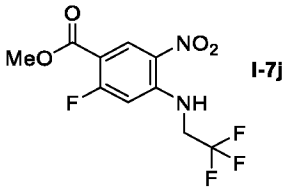
I-7h

метил 4-((2,2-дифторэтил)амино)-2-фтор-5-нитробензоат (I-7i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и 2,2-дифторэтан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* Не ионизируется.



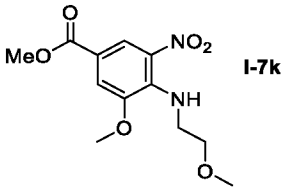
I-7i

метил 2-фтор-5-нитро-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)бензоат (I-7j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** **с** использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и 2,2,2-трифторэтан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 297,1 $[M-H]^+$.



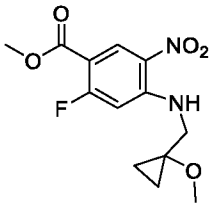
I-7j

метил 3-метокси-4-((2-метоксиэтил)амино)-5-нитробензоат (I-7k). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 3-метокси-4-((2-метоксиэтил)амино)-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 285,1 $[M-H]^+$.



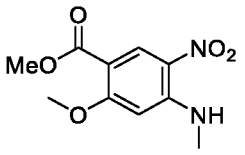
I-7k

метил 2-фтор-4-[(1-метоксициклопропил)метиламино]-5-нитро-бензоат (I-7l). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и (1-метоксициклопропил)метанамина вместо метиламина. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,95 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 6,50 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,42 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,35 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 1,06 – 1,01 (м, 2H), 0,71 – 0,65 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 мгц, хлороформ-*d*) δ -98,29 (д, *J* = 13,5 Гц).



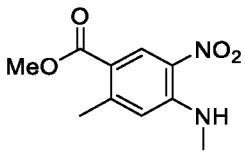
I-7l

метил 2-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоат (I-7m). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 4-фтор-2-метокси-5-нитро-бензоата. ЭР/МС: *m/z* 241,0 $[M-H]^+$.



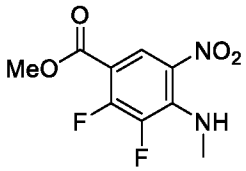
I-7m

метил 2-метил-4-(метиламино)-5-нитробензоат (I-7n). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 4-фтор-2-метил-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 225,2 $[M-H]^+$.



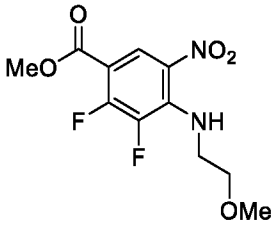
I-7n

метил 2,3-дифтор-4-(метиламино)-5-нитробензоат (I-7o). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 2,3,4-трифтор-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* не ионизируется.



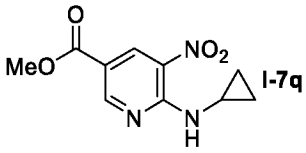
I-7o

метил 2,3-дифтор-4-((2-метоксиэтил)амино)-5-нитробензоат (I-7p). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a, с** использованием метил 2,3,4-трифтор-5-нитробензоата и 2-метоксиэтан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* не ионизируется.



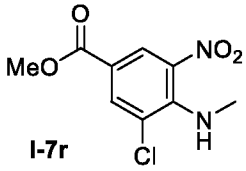
I-7p

метил 6-(циклопропиламино)-5-нитроникотинат (I-7q). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 6-фтор-5-нитроникотината и циклопропиламина. ЭР/МС: *m/z* 238,0 $[M-H]^+$.



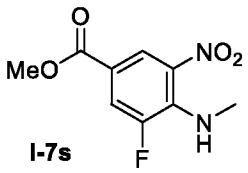
I-7q

метил 3-хлор -4-(метиламино)-5-нитробензоат (I-7r). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** с использованием метил 3,4-дихлор-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 246,0 $[M+H]^+$.



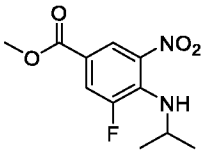
I-7r

метил 3-фтор-4-(метиламино)-5-нитробензоат (I-7s). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a, с** использованием метил 3,4-дифтор-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 229,2 $[M+H]^+$.



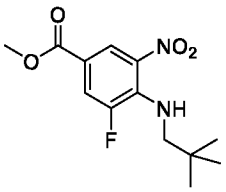
I-7s

метил 3-фтор-4-(изопропиламино)-5-нитробензоат (I-107t). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I- 140c,** с использованием изопропиламина. ЭР/МС: *m/z* 256,9 $[M+H]^+$.



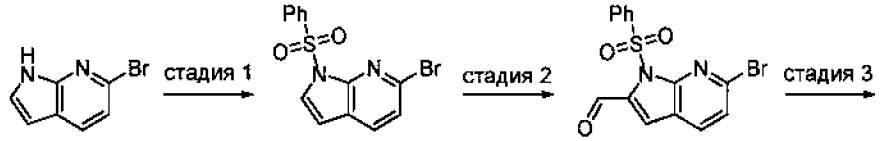
I-107t

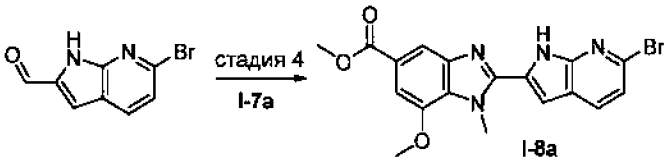
метил 4-(2,2-диметилпропиламино)-3-фтор-5-нитро-бензоат (I-107u). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c, с** использованием 2,2-диметилпропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 285,0 $[M+H]^+$.



I-107u

<u>Получение метил 2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-8a)</u>





I-8a

Стадия 1. К перемешиваемому раствору 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10,0 г, 50,8 мМоль) в ДМФ (100 мл) добавляли NaH (2,43 г, 101,3 мМоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 10 минут добавляли бензолсульфонилхлорид (7,1 мл, 55,9 мМоль) и реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов при 0 °C. Реакционную смесь гасили ледяной водой, фильтровали, промывали холодной водой и твердое вещество сушили в вакууме с получением 6-бром-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, который использовали непосредственно без дополнительной очистки. ^{1}H

ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,27 – 8,20 (м, 2H), 7,72 – 7,65 (м, 2H), 7,65 – 7,57 (м, 1H), 7,56 – 7,48 (м, 2H), 7,32 (дд, J = 8,1, 0,6 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 4,0 Гц, 1H).

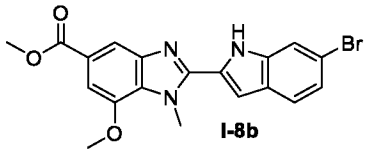
Стадия 2. К перемешиваемому раствору 6-бром-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (5 г, 14,8 мМоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 2 М раствор LDA в ТГФ (11,5 мл, 16,3 мМоль) в атмосфере аргона при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, затем гасили ДМФ (1,62 г) и перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Реакционную смесь гасили насыщ. Водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 6-бром-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегида. ЭР/МС: *m/z* 364,9, 366,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К перемешиваемому раствору 6-бром-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегида (13,5 г, 37,1 мМоль) в метаноле (130 мл) в атмосфере аргона добавляли 1 М водный раствор NaOH (270 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 0 °C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегида. ЭР/МС: *m/z* 225,1, 227,1 $[M+H]^+$.

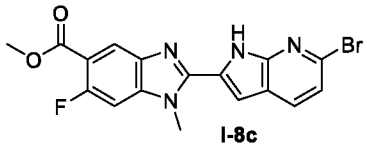
Стадия 4. Метил 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоат (**I-7a**, 4 г, 16,65 мМоль) и 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегид (3,75 г, 16,65 мМоль) помещали в герметичную круглодонную колбу объемом 500 мл. Смесь растворяли в 300 мл $EtOH/H_2O$ (2:1) и одной порцией добавляли дитионит натрия (8,70 г, 50 мМоль). Колбу сразу герметично закрывали и нагревали до 90 °C. Быстро образовался белый осадок, и реакционную смесь перемешивали ~ 2 часа. К реакционной смеси добавляли воду (300 мл) и давали ей остыть до комнатной температуры. Затем белое твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (2×100 мл), а затем диэтиловым эфиром (2×75 мл). Твердое вещество сушили с получением метил-2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 415,1, 417,1 $[M+H]^+$.

метил 2-(6-бром-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-8b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-8a, c** использованием коммерчески доступного 6-бром-1H-индол-2-

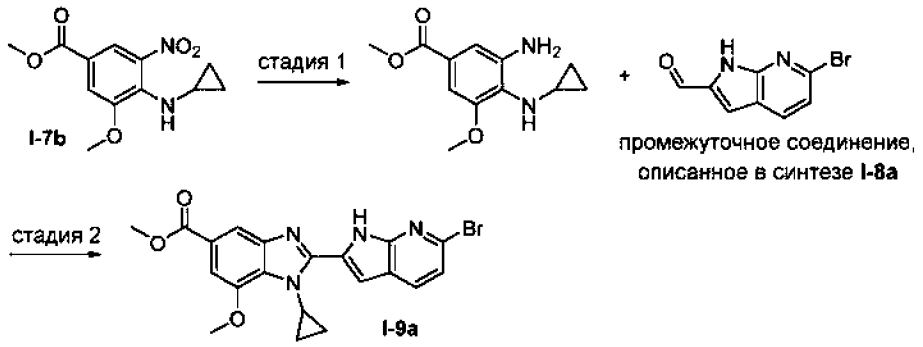
карбальдегида вместо 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегида. ЭР/МС: *m/z* 414,2, 416,2 $[M+H]^+$.



метил 2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-8c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-8a,** использованием **I-7c**. ЭР/МС: *m/z* 403,2, 405,2 $[M+H]^+$.



Получение метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-9a)

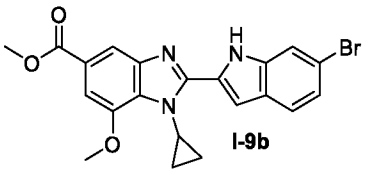


Стадия 1. 10% Pd/C (631 мг, 0,59 мМоль) добавляли к смеси метил 4-(циклопропиламино)-3-метокси-5-нитробензоата (1580 мг, 5,93 мМоль) в этаноле (30 мл) и этилацетате (15 мл). Реакционную смесь помещали под воздействие 1 атм водорода. Через 4 часа реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10–40% этилацетата в гексане) с получением метил-3-амино-4-(циклопропиламино)-5-метоксибензоата. ЭР/МС: *m/z* 237,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. OXONE®, соединение моноперсульфата (711 мг, 2,31 мМоль) добавляли к смеси метил-3-амино-4-(циклопропиламино)-5-метоксибензоата (455 мг, 1,93 мМоль) и 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегида (промежуточное соединение, описанное в синтезе **I-8a**, 477 мг, 2,12 мМоль) в ДМФ (6 мл) и воде (2,5 мл). Через 2 часа

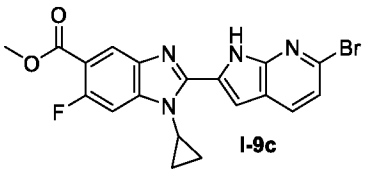
добавляли воду для осаждения твердых веществ. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением метил метил-2-(6-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1Н. -бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 441,1, 443,1 $[M+H]^+$.

метил 2-(6-бром-1Н-индол-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-9b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-9a, с** использованием 6-бром-1Н-индол-2-карбальдегида (cas 105191-12-6) вместо 6-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегида. ЭР/МС: *m/z* 440,1, 442,1 $[M+H]^+$.



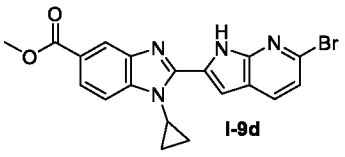
I-9b

метил 2-(6-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-9c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-9a,** использованием **I-7d**. ЭР/МС: *m/z* 429,2, 431,2 $[M+H]^+$.



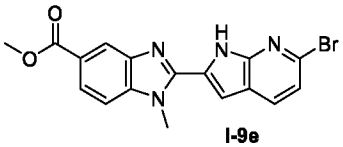
I-9c

метил 2-(6-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-9d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-9a,** использованием **I-7e**. ЭР/МС: *m/z* 411,2, 413,1 $[M+H]^+$.



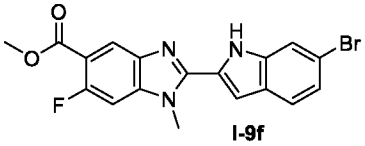
I-9d

метил 2-(6-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-9e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-9a,** с использованием метил 4-(метиламино)-3-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 385,1, 387,1 $[M+H]^+$.



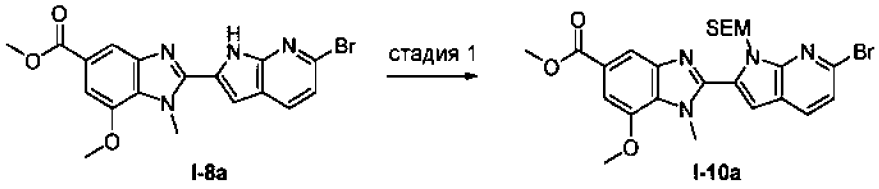
I-9e

метил 2-(6-бром-1H-индол-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-9f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-9a, с** использованием 6-бром-1H-индол-2-карбальдегида (cas 105191-12-6) вместо 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегида и метил 2-фтор-4-(метиламино)-5-нитробензоата (**I-7c**). ЭР/МС: *m/z* 403,4 $[M+H]^+$.



I-9f

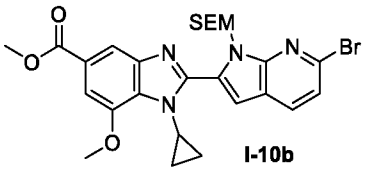
<u>Получение метил 2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-10a)</u>



I-8a I-10a

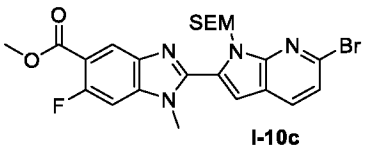
Стадия 1. Суспензию метил 2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-8a**, 10,68 г, 25,7 мМоль) в ДМФ 260 мл охлаждали до -15 °C (ледяная баня с хлоридом натрия) и добавляли по каплям в течение 10 минут раствор NaHMDS (2M в ТГФ, 14,1 мл, 28,3 мМоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при -15 °C, а затем в течение 4 часов при 0 °C перед добавлением 2-(хлорметокси)этилтриметилсилана (5,14 г, 30,8 мМоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C до полного преобразования (около одного часа). Затем смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и после обычной обработки (EtOAc/вода) остаточное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–40% EtOAc в гексане) с получением метил-2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 544,8, 546,8 $[M+H]^+$.

метил 2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-10b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-10a,** начиная с **I-9a**. ЭР/МС: *m/z* 571,2, 573,2 $[M+H]^+$.



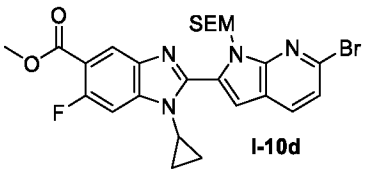
I-10b

метил 2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-10c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-10a,** начиная с **I-8c**. ЭР/МС: *m/z* 533,2, 535,2 $[M+H]^+$.



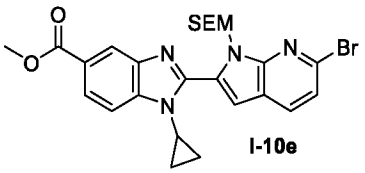
I-10c

метил 2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-10d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-10a,** начиная с **I-9c**. ЭР/МС: *m/z* 558,8, 560,8 $[M+H]^+$.



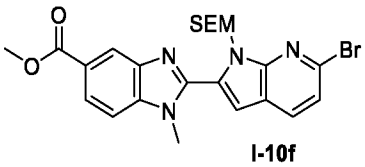
I-10d

метил 2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-10e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-10a,** начиная с **I-9d**. ЭР/МС: *m/z* 541,2, 543,2 $[M+H]^+$.



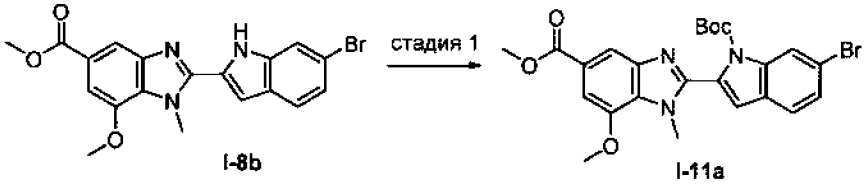
I-10e

метил 2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-10f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-10a,** начиная с **I-9e**. ЭР/МС: *m/z* 515,2, 517,2 $[M+H]^+$.



I-10f

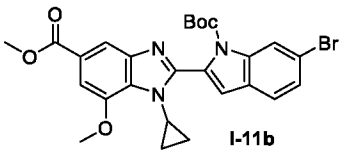
Получение метил 2-(6-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-11a)



I-8b I-11a

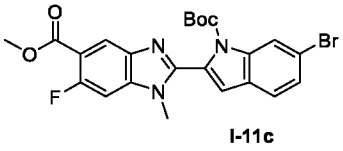
Стадия 1. Метил 2-(6-бром-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (19,9 г, 48 мМоль) суспендировали в ДХМ (150 мл). Добавляли триэтиламин (7 мл, 50 мМоль), затем Boc_2O (11,5 г, 52,8 мМоль) и DMAP (4,18 г, 24 мМоль). Смесь перемешивали до полного превращения, исходя из анализа методом ЖХ-МС. К реакционной смеси добавляли диоксид кремния и неочищенный продукт упаривали досуха. Затем остаток очищали колоночной хроматографией (0–35% EtOAc в гептане) с получением метил-2-(6-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: не ионизируется, см. **I-13b** для следующего промежуточного соединения.

метил 2-(6-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-11b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-11a,** начиная с **I-9b**. ЭР/МС: не ионизируется, см. **I-13c** для следующего промежуточного соединения.



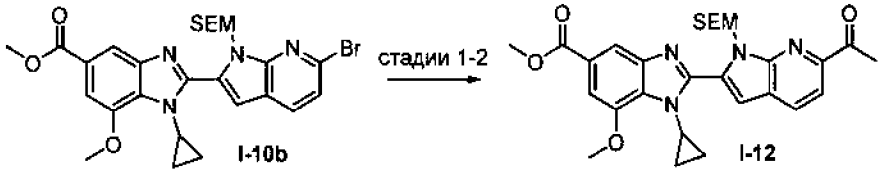
I-11b

метил 2-(6-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-11c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-11a,** начиная с **I-9f**. ЭР/МС: не ионизируется, см. **I-13j** для следующего промежуточного соединения.



I-11c

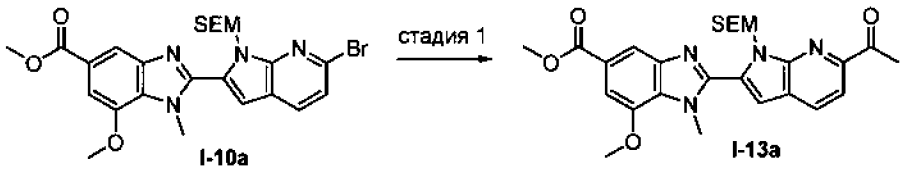
Получение метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-12)



Стадия 1. Метил 2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо [d]имидазол-5-карбоксилат (**I-10b**, около 2,95 мМоль) растворяли в этаноле (30 мл) и трифтор(изопропенил)боронате калия (1,33 г, 9 мМоль), добавляли дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметан (0,24 г, 0,3 мМоль) и триэтиламин (2,1 мл, 15,1 мМоль). Систему вакуумировали, помещали в атмосферу аргона и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником. Через 3 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением метил 1-циклопропил-7-метокси-2-(6-(проп-1-ен-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата, который использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 533,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Калия осмат (VI) дигидрат (54 мг, 0,15 мМоль) и натрия периодат (2270 мг, 10,61 мМоль) добавляли смеси метил 1-циклопропил-7-метокси-2-(6-(проп-1-ен-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1,57 г, 2,98 мМоль) в ТГФ (60 мл) и воде (50 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разводили водой и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5–45% этилацетат в гексане) с получением метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 534,9 $[M+H]^+$.

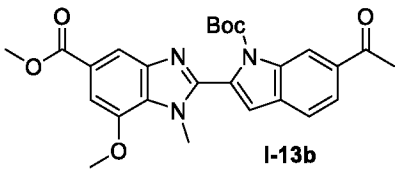
Получение метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-13a)



I-10a I-13a

Стадия 1. Метил 2-(6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (**I-10a**, 6,92 г, 12,7 мМоль) и $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (600 мг, 0,735 мМоль, 6 моль %) растворяли в диоксане (150 мл), и свободное пространство продували N_2. Добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово (7,5 мл, 22,2 мМоль, 1,75 экв.) и полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. После охлаждения смесь фильтровали с помощью EtOAc через целит и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДХМ и фильтровали через слой силикагеля с ДХМ в соотношении 1:1 для удаления большей части темного окрашивания. Фильтрат концентрировали и растворяли в ТГФ (200 мл) и воде (50 мл). Добавляли соляную кислоту (3 М, 4,2 мл, 12,6 мМоль) и полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. Добавляли твердый $NaHCO_3$ (2,5 г, 30 мМоль) и смесь дополнительно разводили солевым раствором и ДХМ (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное твердое вещество суспендировали в 10 мл EtOAc и 100 мл гексанов. Продукт собирали фильтрованием и осадок на фильтре промывали дополнительным количеством 15% EtOAc в гексане (30 мл) и 100% гексаном с получением метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 509,3 $[M+H]^+$.

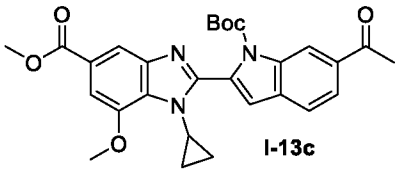
метил 2-(6-ацетил-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-13b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a, c** использованием **I-11a**. ЭР/МС: *m/z* 478,0 $[M+H]^+$.



I-13b

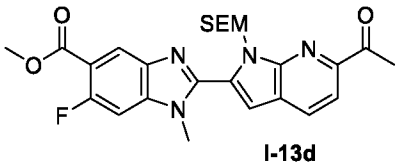
метил 2-(6-ацетил-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-13c). Получали в соответствии

с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a,** с использованием **I-11b**. ЭР/МС: *m/z* 504,0 $[M+H]^+$.



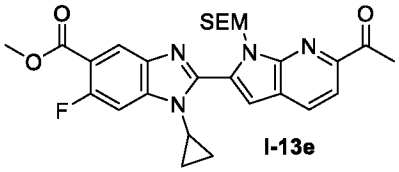
I-13c

метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-13d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a**, с использованием **I-10c**. ЭР/МС: *m/z* 497,0 $[M+H]^+$.



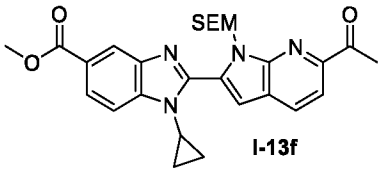
I-13d

метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-13e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a**, с использованием **I-10d**. ЭР/МС: *m/z* 550,9 $[M+H]^+$.



I-13e

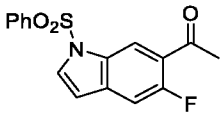
метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-13f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a**, с использованием **I-10e**. ЭР/МС: *m/z* 505,0 $[M+H]^+$.



I-13f

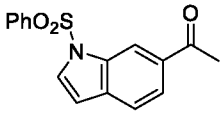
1-(5-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этан-1-он (I-13g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a**, с использованием 6-бром-5-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индола (который был получен из 6-бром-5-фтор-1H-индола после стадии 1 **I-8a**). ЭР/МС: *m/z* 318,0 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 мгц, ДМСО-d6): δ 8,37 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 7,2,

1,2 Гц, 2H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 3H), 6,92 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 2,62 (д, J = 5,2 Гц, 3H).



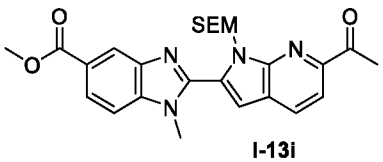
I-13g

1-(1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этан-1-он (I-13h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a**, с использованием 6-бром-1-(фенилсульфонил)-1H-индола (который был получен из 6-бром-1H-индола после стадии 1 **I-8a**). ЭР/МС: *m/z* 300,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, CDCl3): δ 8,60 (с, 1H), 7,91 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 7,88 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 2H), 6,71 (дд, J = 3,6, 0,4 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).



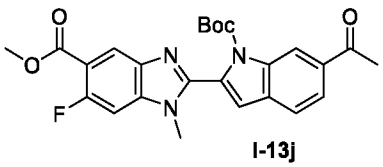
I-13h

метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-13i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a,** с использованием **I-10f**. ЭР/МС: *m/z* 479,2 $[M+H]^+$.



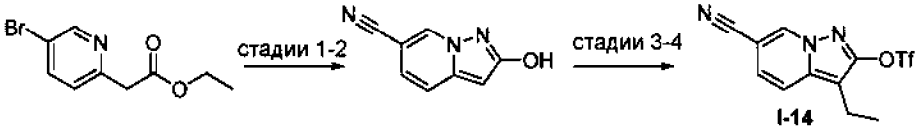
I-13i

метил 2-(6-ацетил-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-13g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-13a**, с использованием **I-11c**. ЭР/МС: *m/z* 466,7 $[M+H]^+$.



I-13j

<u>Получение 6-циано-3-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил трифторметансульфоната (I-14)</u>



I-14

Стадия 1. Смесь этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетата (454 мг, 1,86 мМоль), цианида цинка (616 мг, 5,24 мМоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (322 мг, 0,28 мМоль) растворяли в ДМФ (8 мл) и полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в атмосфере аргона в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–35% этилацетат/гексан) с получением этил-2-(5-цианопиридин-2-ил)ацетата. ЭР/МС: *m/z* 191,0 $[M+H]^+$.

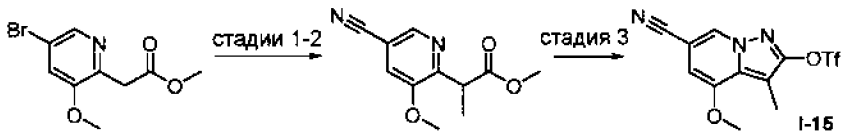
Стадия 2. К охлажденному раствору этил 2-(5-цианопиридин-2-ил)ацетата (118 мг, 0,62 мМоль) в дихлорметане (4 мл) при 0 °С порциями добавляли свежеприготовленный раствор (согласно Organic Process Research & Development 2009, 13, 263–267) O-(мезитилсульфонил)гидроксиламин (чистота ~50% с остаточной массой H_2O, 335 мг, 0,78 мМоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный твердый остаток суспендировали в воде (8 мл) и фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали водой (3×8 мл) и сушили в вакууме с получением 2-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонитрила. ЭР/МС: *m/z* 160,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К смеси 2-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонитрила (1200 мг, 7,54 мМоль) в ДХМ (40 мл) добавляли раствор ацетальдегида (0,7 мл, 13 мМоль) в 3 мл ДХМ. Добавляли трифторуксусную кислоту (1,4 мл, 18 мМоль) с последующим добавлением по каплям триэтилсилана (2 мл, 13 мМоль). Через 72 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением 3-этил-2-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонитрила.

Стадия 4. Смесь 3-этил-2-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонитрила в 12 мл ТГФ и 18 мл ДМФ охлаждали до 0 °С. Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 670 мг, 17 мМоль), а затем N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (3232 мг, 9,05 мМоль). Через 2 часа при 0 °С реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–35% этилацетат/гексан) с получением 6-циано-3-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил трифторметансульфоната. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6)

δ 9,58 (с, 1H), 7,98 (дд,*J* = 9,3, 1,0 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J* = 9,3, 1,5 Гц, 1H), 2,73 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,19 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

Получение 6-циано-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил трифторметансульфоната (I-15)

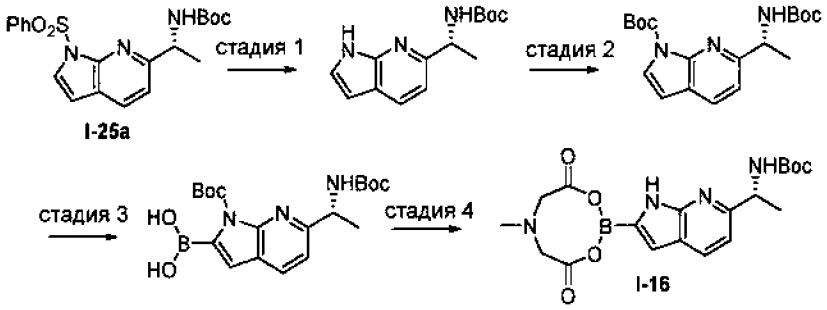


Стадия 1. Для получения метил-2-(5-циано-3-метоксипиридин-2-ил)ацетата из метил-2-(5-бром-3-метоксипиридин-2-ил)ацетата придерживались методики из стадии 1 **I-14**. ЭР/МС: *m/z* 207,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору метил-2-(5-циано-3-метоксипиридин-2-ил)ацетата (0,261 г, 1,27 мМоль) в ТГФ (6 мл) при 0 °C добавляли LiHMDS (1,35 мл 1 М раствора в ТГФ, 1,35 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Добавляли йодметан (0,14 мл, 2,26 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили смесью EtOAc/вода. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(5-циано-3-метоксипиридин-2-ил)пропаноата. ЭР/МС: *m/z* 221,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Для получения 6-циано-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-илтрифторметансульфоната придерживались процедуре из стадий 3 и 4 **I-14**. ЭР/МС: *m/z* 336,0 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил (R)-(1-(2-(6-метил-4,8-диоксо-1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (I-16)



Стадия 1. Смесь трет-бутил-(R)-(1-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (2,5 г, 6,23 мМоль), 10 М NaOH (3 мл), а MeOH (10 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100 °C в течение 20 мин. Метанол удаляли и продукт

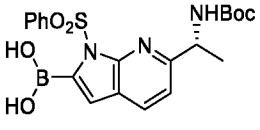
экстрагировали с использованием MeTHF и воды. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 262,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Для получения трет-бутил-(R)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата из трет-бутил-(R)-(1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата придерживались процедуре из стадии 1 **I-11a**. ЭР/МС: *m/z* 362,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (1 г, 2,77 мМоль) в ТГФ (20 мл) добавляли триизопропилборат (1,28 мл, 5,53 мМоль). Смесь охлаждали до -40 °C и по каплям добавляли раствор 0,5 M LDA в ТГФ (16,6 мл, 8,4 мМоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -10 °C. Смесь перемешивали в течение 5 минут после добавления LDA, смесь нагревали до 0 °C и гасили NH_4Cl (водн.). Смесь разводили этилацетатом и разделяли слои. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–5% MeOH в ДХМ) с получением (R)-(1-(трет-бутоксикарбонил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H- пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бороновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 406,2 $[M+H]^+$.

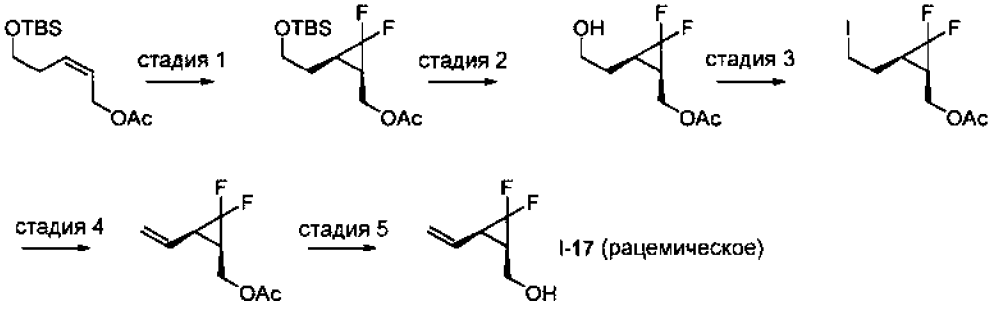
Стадия 4. Смесь (R)-(1-(трет-бутоксикарбонил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бороновой кислоты (490 мг, 1,21 мМоль) и 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксуснлй кислоты (0,178 г, 1,21 мМоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали при 130 °C в микроволновом реакторе. Через 6 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (50–100% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-(R)-(1-(2-(6-метил-4,8-диоксо-1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (**I-16**). ЭР/МС: *m/z* 417,1 $[M+H]^+$.

(R)-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бороновая кислота (I-16b). Получали в соответствии со стадиями 2 и 3, используемыми при получении **I-16** с применением **I-25a**. ЭР/МС: *m/z* 445,9 $[M+H]^+$.



I-16b

Получение рац-((1R,3R)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метанола (I-17)



(Z)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пент-2-ен-1-илацетат получают, как описано в публикации Z. Al-Shuhaib, H. Böckemeier, L. Coghlan, E. Dörksen, I. V. Jones, P. J.Murphy, R. Nash, J. M.Page, *Tetrahedron Letters*, **54**, 2013, 6716-6718.

Стадия 1. К раствору (Z)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пент-2-ен-1-илацетата (1,5 г, 5,8 мМоль) в простом диметиловом эфире диэтиленгликоля (5,8 мл) при 180 °C добавляли раствор натрия хлордифторацетат (8,8 г, 58 мМоль) в простом диметиловом эфире диэтиленгликоля (12 мл) по каплям в течение 1 часа. Раствор перемешивали в течение дополнительных 15 мин при 180 °C, а затем давали остыть до комнатной температуры. Смесь выливали на лед и водный слой дважды промывали смесью EtOAc:гексан в соотношении 1:1. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–25% EtOAc в гексане) с получением рац-((1R,3R)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2,2-дифторциклопропил)метилацетата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 4,25 – 4,09 (м, 2H), 3,68 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 2,00 – 1,87 (м, 1H), 1,87 – 1,75 (м, 1H), 1,74 – 1,65 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Стадия 2. К раствору рац-((1R,3R)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2,2-дифторциклопропил)метилацетата (1,5 г, 5,0 мМоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 1М раствор тетрабутиламмония фторида в ТГФ (7,5 мл, 7,5 мМоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия и водный слой дважды промывали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–100% диэтиловый эфир в гексане) с получением рац-((1R,3R)-2,2-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)циклопропил)метилацетата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 4,28 – 4,11 (м, 2H), 3,74 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,08 (с, 3H), 2,04 – 1,88 (м, 1H), 1,87 – 1,72 (м, 3H).

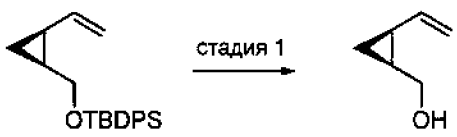
Стадия 3. К раствору рац-((1R,3R)-2,2-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)циклопропил)метилацетата (480 мг, 2,4 мМоль), триэтиламина (0,55 мл, 3,9 мМоль), имидазола (180 мг, 2,7 мМоль), и трифенилфосфина (710 мг, 2,7 мМоль)

в дихлорметане (4 мл) на ледяной бане добавляли йод (620 мг, 2,5 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин на ледяной бане. Ледяную баню удаляли и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали водой и разбавленным $NaHSO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гексане) с получением рац-((1R,3R)-2,2-дифтор-3-(2-йодоэтил)циклопропил)метилацетата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 4,30 – 4,07 (м, 2H), 3,22 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,08 – 1,68 (м, 3H).

Стадия 4. Раствор рац-((1R,3R)-2,2-дифтор-3-(2-йодоэтил)циклопропил)метилацетата (510 мг, 1,7 мМоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (0,99 мл, 6,6 мМоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Раствор разводили диэтиловым эфиром и промывали 1 н. HCl и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением рац-((1R,3R)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метилацетата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,66 – 5,51 (м, 1H), 5,36 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 5,27 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,25 – 4,13 (м, 2H), 2,47 – 2,36 (м, 1H), 2,20 – 2,04 (м, 4H).

Стадия 5. К раствору рац-((1R,3R)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метилацетата (190 мг, 1,1 мМоль) в 1:1 ТГФ/MeOH (4 мл) добавляли 1 н. раствор гидроксида лития (2,1 мл, 2,1 мМоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия и водный слой трижды промывали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–100% Et_2O в гексане) с получением рац-((1R,3R)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,65 (dddt, J = 17,2, 10,4, 8,9, 1,5 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,92 – 3,68 (м, 3H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 2,09 (ддтд, J = 13,4, 11,6, 7,8, 1,8 Гц, 1H).

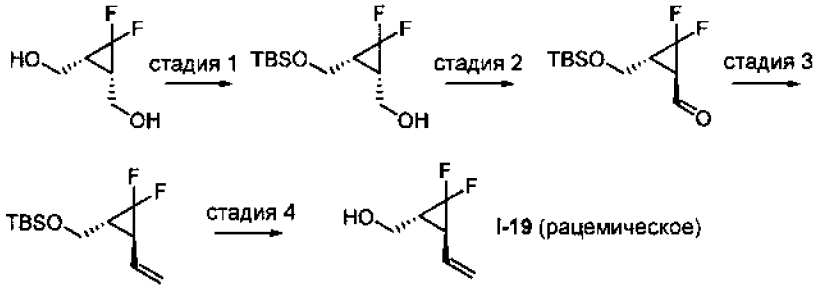
Получение ((1S,2S)-2-винилциклопропил)метанола (I-18)



промежуточное соединение в синтезе **L45a**

Стадия 1. ((1S,2S)-2-винилциклопропил)метанол получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 9 **L45a**, с использованием трет-бутилдифенил(((1S,2S)-2-винилциклопропил)метокси)силана.

Получение рац-((1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метанола (I-19)



Цис-(3,3-дифторциклопропан-1,2-диил)диметанол получали, как описано в публикации T. Itoh, N. Ishida, K. Mitsukura, S. Hayase, K. Ohashi, *Journal of Fluorine Chemistry* **125** (2004) 775–783.

Стадия 1. К смеси 60% гидрида натрия (810 мг, 21 мМоль) в ТГФ (100 мл) на ледяной бане добавляли раствор (3,3-дифторциклопропан-1,2-диил)диметанола (2,9 г, 21 мМоль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (3,2 г, 21 мМоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли воду и водный слой трижды промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гексане) с получением рац-((1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-дифторциклопропил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 4,06 (ddd, J = 12,0, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 3,96 – 3,84 (м, 1H), 3,77 – 3,63 (м, 2H), 3,05 (дд, J = 11,1, 2,2 Гц, 1H), 2,18 – 1,93 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,13 (с, 3H), 0,12 (с, 3H).

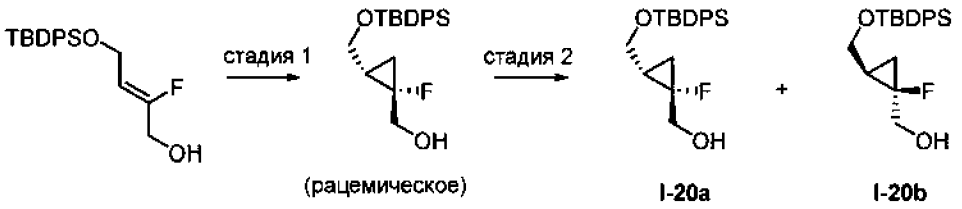
Стадия 2. рац-(1R,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a**, с использованием рац-((1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-дифторциклопропил)метанола

Стадия 3. К смеси метил(трифенил)фосфония бромида (8,1 г, 23 мМоль) в ТГФ (30 мл), охлажденной на ледяной бане, добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида натрия в ТГФ (23 мл, 23 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и снова помещали на ледяную баню. К охлажденной смеси добавляли раствор рац-(1R,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбальдегида (3,5 г, 14 мМоль) в ТГФ (20 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 2 часов. К смеси добавляли насыщенный хлорид аммония и водный слой трижды промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией

на силикагеле (0–30% EtOAc в гексане) с получением рац-трет-бутил(((1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метокси)диметилсилана. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,55 (dddd, J = 17,1, 10,1, 8,5, 1,7 Гц, 1H), 5,32 – 5,06 (м, 2H), 3,83 – 3,66 (м, 2H), 2,38 – 1,71 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,16 (с, 3H), 0,07 (с, 5H).

Стадия 4. К раствору рац-трет-бутил(((1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метокси)диметилсилана (3,5 г, 14 мМоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 1М раствор тетрабутиламмония фтора в ТГФ (21 мл, 21 мМоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия и водный слой дважды промывали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–100% диэтилового эфира в гексане) с получением рац-((1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,63 – 5,48 (м, 0H), 5,26 (д, J = 17,3 Гц, 0H), 5,18 (д, J = 10,5 Гц, 0H), 3,89 – 3,68 (м, 2H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 1,87 (дк, J = 14,3, 7,1 Гц, 1H).

Получение ((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанола (I-20a) и ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанола (I-20b)



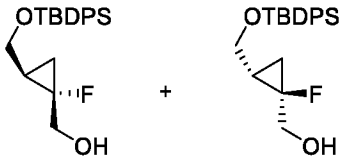
(Z)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-фторбут-2-ен-1-ол получали, как описано в публикации *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, *22* (5-8), 659-661; **2003**.

Стадия 1. Дииодметан (3,42 г, 1,02 мл, 12,8 мМоль) добавляли к раствору Et_2Zn (1,0 М в гексане, 6,96 мМоль, 6,96 мл) в CH_2Cl_2 (20 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 15 мин. Полученную белую взвесь охлаждали до -78 °C и добавляли раствор (Z)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-фторбут-2-ен-1-ола (2,0 г, 5,8 мМоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, удаляя охлаждающую баню, и продолжали перемешивание в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×6 мл), объединенные органические фракции сушили ($MgSO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью EtOAc/гексан (5–100%), с получением рац-((1S,2S)-2-

(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанола. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$ 400 мгц): δ 7,70–7,68 (м, 4H), 7,43–7,39 (м, 6H), 3,90–3,72 (м, 4H), 1,29–1,27 (м, 1H), 1,06 (с, 9H), 0,89-0,81 (м, 2H).

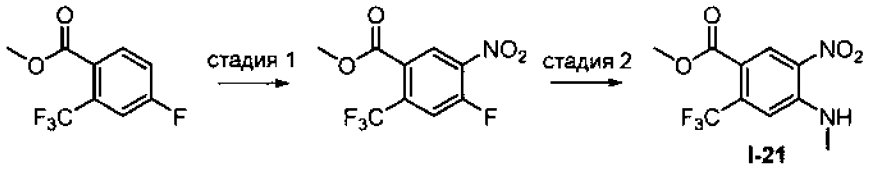
Стадия 2. ((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанол (**I-20a**) и ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанол (**I-20b)** получали с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мМ*50 мМ, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3H_2O IPA]; B%: 11%-11%, 2,6 мин.).

((1S,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанола (I-20c) и ((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанола (I-20d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-20a/I-20b** с использованием (E)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-фторбут-2-ен-1-ола, ((E)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторбут-2-ен-1-ол описан в публикации Tetrahedron 2004, 60, 10907-10914). ^{1}H ЯМР: (CDCl3 400 мгц): δ 7,70–7,66 (м, 4H), 7,52–7,35 (м, 6H), 4,49–4,19 (м, 1H), 4,01–4,10 (м, 1H), 3,78–3,57 (м, 1H), 3,28–3,25 (м, 1H), 3,19–3,14 (м, 1H), 1,75–1,62 (м, 1H), 1,20–1,18 (м, 1H), 1,07 (с, 9H), 0,59–0,56 (м, 1H).



I-20c **I-20d**

Получение метил 4-(метиламино)-5-нитро-2-(трифторметил)бензоата (I-21)



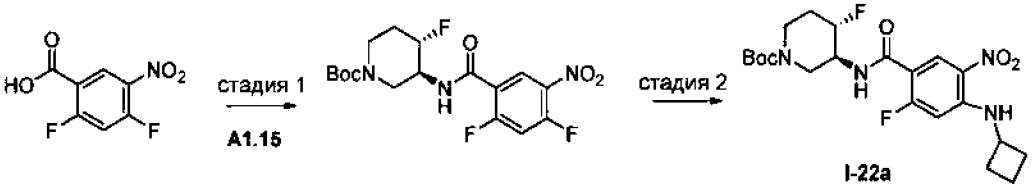
I-21

Стадия 1. Метил-4-фтор-2-(трифторметил)бензоат (1,4 мл, 6,3 мМоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (1,4 мл, 26,3 мМоль) и полученную реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Добавляли по каплям дымящую азотную кислоту (99%) (2,63 мл, 41,1 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем смесь нагревали до 45 °C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь добавляли по каплям в ледяную воду (9 мл), разводили этилацетатом (9 мл) и оставляли для перемешиваться в течение 30 мин. Смесь экстрагировали

этилацетатом, а органический слой промывали водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органические фазы собирали, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–30% этилацетата в гексане) с получением метил-4-фтор-5-нитро-2-(трифторметил)бензоата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,92 – 7,82 (м, 1H), 7,59 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 мгц, хлороформ-d) δ -56,16, -117,55 (дд, J = 8,1, 5,0 Гц).

Стадия 2. Триэтиламин (0,26 мл, 1,88 мМоль) добавляли к раствору метил-4-фтор-5-нитро-2-(трифторметил)бензоата (167 мг, 0,63 мМоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при 0 °C, а затем 2 М метиламин в тетрагидрофуране (0,7 мл, 1,37 мМоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой для выпадения в осадок продукта, фильтровали и промывали осадок водой, дважды повторяя процедуру. Полученный осадок растворяли в дихлорметане, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением метил 4-(метиламино)-5-нитро-2-(трифторметил)бензоата, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,73 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,99 (д, J = 4,9 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 мгц, хлороформ-d) δ -56,16.

Получение трет-бутил (3S,4S)-3-(4-(циклобутиламино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (I-22a):

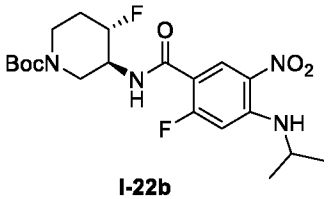


Стадия 1. Смесь 2,4-дифтор-5-нитробензойной кислоты (512 мг, 2,52 мМоль), (1-хлор-2-метилпропенил)диметиламина (0,371 мл, 2,80 мМоль) и ДХМ (37 мл) перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют **A1.15** (500 мг, 2,29 мМоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,650 мл, 3,80 мМоль) и перемешивают в течение 2 часов. Смесь концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (5–50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-(3S,4S)-3-[(2,4-дифтор-5-нитробензоил)амино]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 402,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 50 мл, оснащенную мешалкой, загружали трет-бутил-(3S,4S)-3-[(2,4-дифтор-5-нитробензоил)амино]-4-фторпиперидин-1-

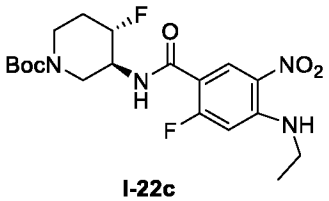
карбоксилат (100 мг, 0,248 мМоль) и ТГФ (5 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли основание Хюнига (42,4 мкл, 0,248 мМоль), а затем по каплям добавляли циклопропиламин (25,4 мкл, 0,298 мМоль). Оставшуюся смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Смесь концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (5-80% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-(3S,4S)-3-[[4-(циклобутиламино)-2-фтор-5-нитробензоил]амино]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 455,3 $[M+H]^+$.

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-4-(изопропиламино)-5-нитробензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a**, с использованием изопропиламина. ЭР/МС: *m/z* 443,3 $[M+H]^+$.



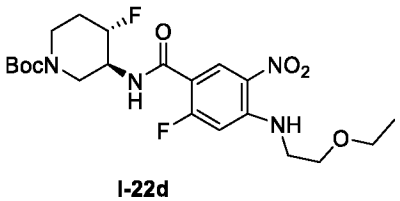
I-22b

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-(этиламино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a**, с использованием этилиламина. ЭР/МС: *m/z* 429,3 $[M+H]^+$.



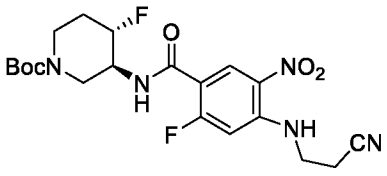
I-22c

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-((2-этоксиэтил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a** с использованием 2-этоксиэтан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 473,3 $[M+H]^+$.



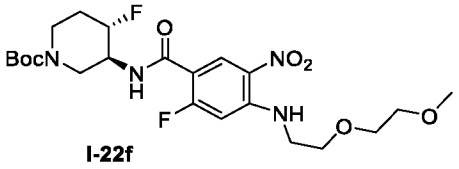
I-22d

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-((2-цианоэтил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a**, с использованием 2-аминоацетонитрила. ЭР/МС: *m/z* Не ионизируется.



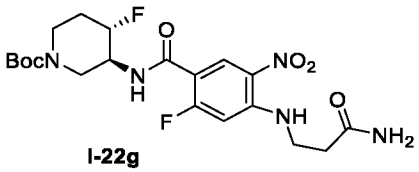
I-22e

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-5-нитробензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a** с использованием 2-(2-метоксиэтокси)этан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 503,3 $[M+H]^+$.



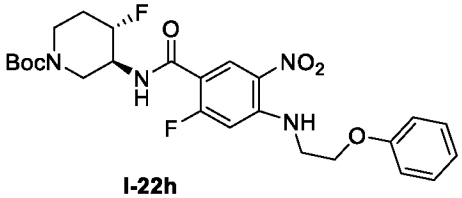
I-22f

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-((3-амино-3-оксопропил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a**, с использованием 3-аминопропанамида. ЭР/МС: *m/z* 471,7 $[M+H]^+$.



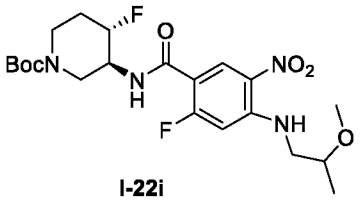
I-22g

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-5-нитро-4-((2-феноксиэтил)амино)бензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a** с использованием 2-феноксиэтан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 520,2 $[M+H]^+$.



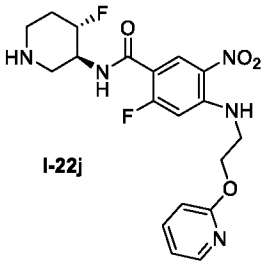
I-22h

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-4-((2-метоксипропил)амино)-5-нитробензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a** с использованием 2-метоксипропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* Не ионизируется.



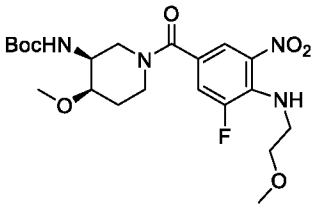
I-22i

2-фтор-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)-5-нитро-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)амино)бензамид (I-22j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a** с использованием 2-(пиридин 2-илокси)этан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 422,0 $[M+H]^+$.



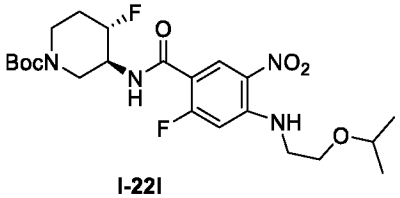
I-22j

трет-бутил ((3S,4R)-1-(3-фтор-4-((2-метоксиэтил)амино)-5-нитробензоил)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамат (I-22k). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a,** с использованием 3,4-дифтор-5-нитробензойной кислоты, **A1.03** и 2-метоксиэтан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 470,8 $[M+H]^+$.



I-22k

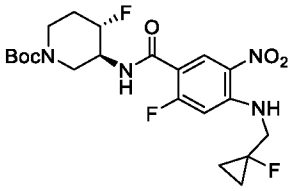
трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-4-((2-изопропоксиэтил)амино)-5-нитробензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22l). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a** с использованием 2-изопропоксиэтан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 486,6 $[M+H]^+$.



I-22l

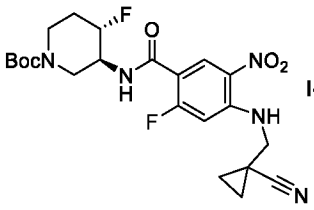
трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-4-(((1-фторциклопропил)метил)амино)-5-нитробензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22m). Получали в соответствии с методикой,

аналогичной той, которую применяли для **I-22a,** с использованием (1-фторциклопропил)метанамина. ЭР/МС: *m/z* 473,73 $[M+H]^+$.



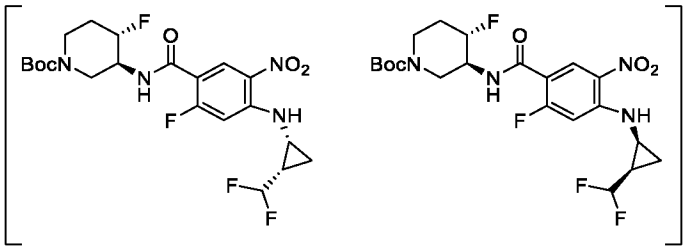
I-22m

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-(((1-цианоциклопропил)метил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22n). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a, с** использованием 1-(аминометил)циклопропанкарбонитрила. ЭР/МС: *m/z* 479,94 $[M+H]^+$.



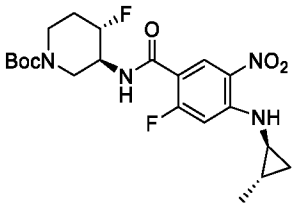
I-22n

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-(((1R,2S)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил (3S,4S)-3-(4-(((1S,2R)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22p). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a, с** использованием рац-(1R,2S)-2-(дифторметил)циклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 490,8 $[M+H]^+$.



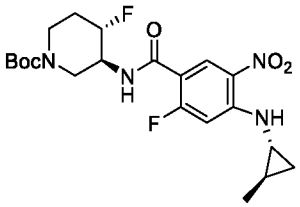
I-22p

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-4-(((1S,2S)-2-метилциклопропил)амино)-5-нитробензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22q). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a, с** использованием (1S,2S)-2-метилциклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 454,3 $[M+H]^+$.



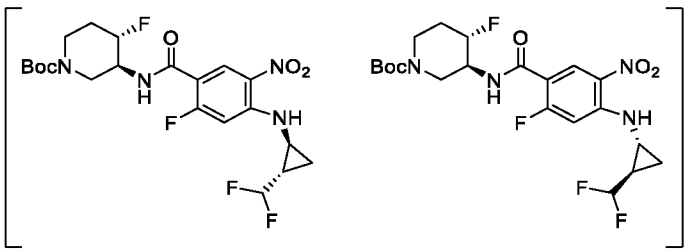
I-22q

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-4-(((1R,2R)-2-метилциклопропил)амино)-5-нитробензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22r). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a, c** использованием (1R,2R)-2-метилциклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 455,6 $[M+H]^+$.



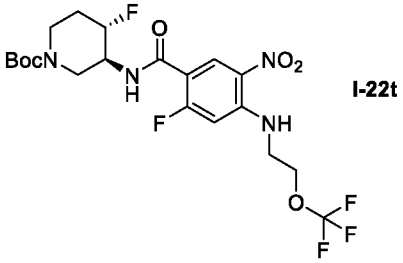
I-22r

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-(((1R,2R)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил (3S,4S)-3-(4-(((1S,2S)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22s). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a, c** использованием рац-(1R,2R)-2-(дифторметил)циклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 490,6 $[M+H]^+$.



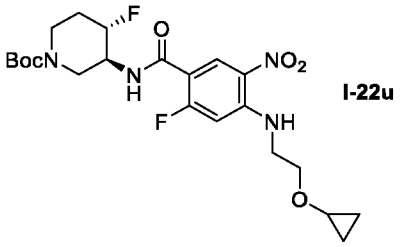
I-22s

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-5-нитро-4-((2-(трифторметокси)этил)амино)бензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22t). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a,** с использованием 2-(трифторметокси)этанамина гидрохлорида. ЭР/МС: *m/z* 512,6 $[M+H]^+$.



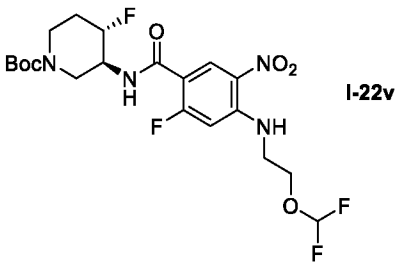
I-22t

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-((2-циклопропоксиэтил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22u). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a, c** использованием 2-(циклопропокси)этанамина гидрохлорида. ЭР/МС: *m/z* 484,6 $[M+H]^+$.



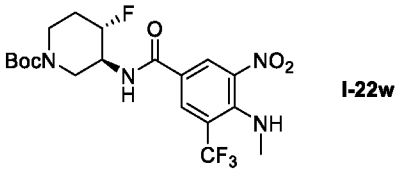
I-22u

трет-бутил (3S,4S)-3-(4-((2-(дифторметокси)этил)амино)-2-фтор-5-нитробензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-22v). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a,** с использованием 2-(дифторметокси)этанамина гидрохлорида. ЭР/МС: *m/z* 495,2 $[M+H]^+$.



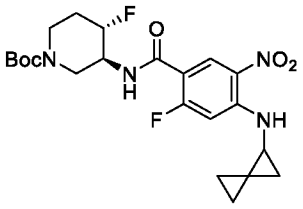
I-22v

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(4-(метиламино)-3-нитро-5-(трифторметил)бензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22w). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a,** с использованием 4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 465,6 $[M+H]^+$.



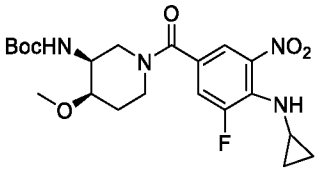
I-22w

трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-(2-фтор-5-нитро-4-(спиро[2.2]пентан-1-иламино)бензамидо)пиперидин-1-карбоксилат (I-22x). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a**. ЭР/МС: *m/z* 466,4 $[M+H]^+$.



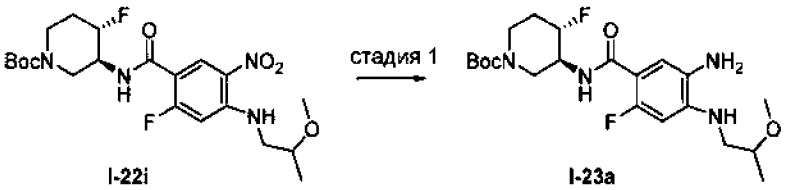
I-22x

трет-бутил ((3S,4R)-1-(4-(циклопропиламино)-3-фтор-5-нитробензоил)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамат (I-22y). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-22a,** с использованием 3,4-дифтор-5-нитробензойной кислоты, **A1.03** и циклопропиламина.



I-22y

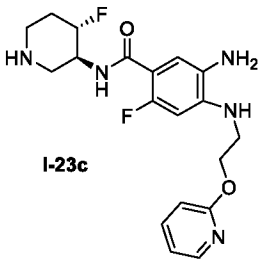
<u>Получение трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-2-фтор-4-((2-метоксипропил)амино)бензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (I-23a):</u>



I-22i **I-23a**

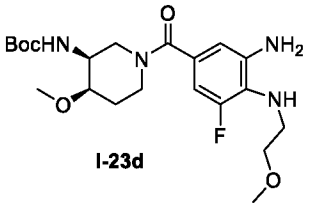
Стадия 1. трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-2-фтор-4-((2-метоксипропил)амино)бензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **I-140a**. ЭР/МС: *m/z* 442,8 $[M+H]^+$.

5-амино-2-фтор-N-((3S,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)амино)бензамид (I-23c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-23a**, с использованием **I-22j**. ЭР/МС: *m/z* 491,9 $[M+H]^+$.



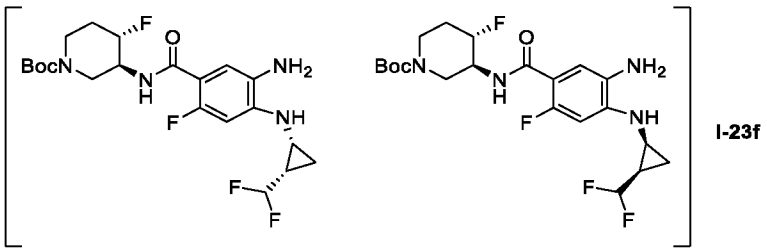
I-23c

трет-бутил ((3S,4R)-1-(3-амино-5-фтор-4-((2-метоксиэтил)амино)бензоил)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамат (I-23d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-23a**, с использованием **I-22k**. ЭР/МС: *m/z* 440,9 $[M+H]^+$.



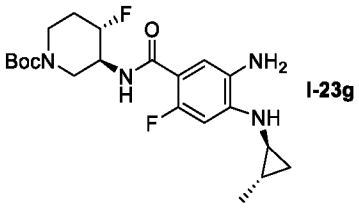
I-23d

трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-4-(((1R,2S)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-2-фторбензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-4-(((1S,2R)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-2-фторбензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-23f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-23a,** использованием **I-22p**. ЭР/МС: *m/z* 460,79 $[M+H]^+$. Примечание: Дианилин плохо ионизируется.



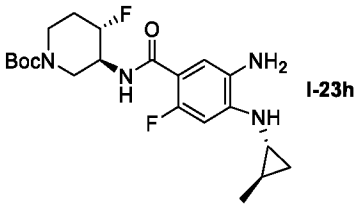
I-23f

трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-2-фтор-4-(((1S,2S)-2-метилциклопропил)амино)бензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-23g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-23a,** использованием **I-22q**. ЭР/МС: Дианилин плохо ионизируется; время удержания: 1,65 мин.



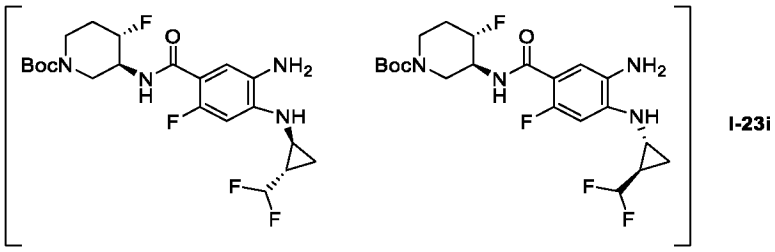
I-23g

трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-2-фтор-4-(((1R,2R)-2-метилциклопропил)амино)бензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-23h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-23a,** использованием **I-22r**. ЭР/МС: *m/z* 424,93 $[M+H]^+$. Примечание: Дианилин плохо ионизируется.



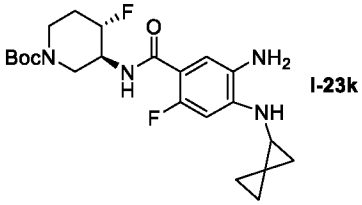
I-23h

трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-4-(((1R,2R)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-2-фторбензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-4-(((1S,2S)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-2-фторбензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-23i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-23a,** использованием **I-22s**. ЭР/МС: *m/z* 460,29 $[M+H]^+$.



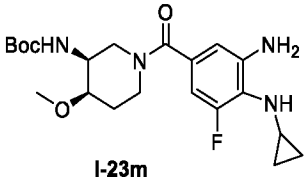
I-23i

трет-бутил (3S,4S)-3-(5-амино-2-фтор-4-(спиро[2.2]пентан-1-иламино)бензамидо)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (I-23k). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-23a,** использованием **I-22x**. ЭР/МС: *m/z* 436,8 $[M+H]^+$.



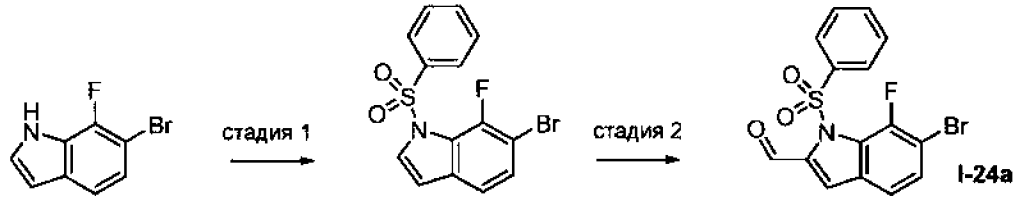
I-23k

трет-бутил ((3S,4R)-1-(3-амино-4-(циклопропиламино)-5-фторбензоил)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамат (I-23m). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-23a**, с использованием **I-22y**.



I-23m

Получение 6-бром-7-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбальдегида (I-24a

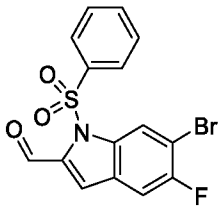


Стадия 1. 6-бром-7-фтор-1H-индол (14 г, 65 мМоль) растворяли в ТГФ (140 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли NaH (60% дисперсия, 3,92 г, 98,1 мМоль) и смеси давали нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0 °C, затем добавляли бензолсульфонилхлорид (13,9 г, 78,5 мМоль) и смеси давали нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 часа. Затем смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl при температуре ниже 5 °C и водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растирали со смесью 2/1 EtOAc/гексаны (90 мл) и смесь фильтровали для сбора 6-бром-7-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индола. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$ 400 мгц): δ 7,96–7,98 (м, 2H), 7,79 (д, *J* = 3,67 Гц, 1H), 7,60–7,64 (м, 1H), 7,51–7,55 (м, 2H), 7,34 (дд, *J* = 8,38, 5,69 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,44 Гц, 1H), 6,67 (дд, *J* = 3,67, 2,20 Гц, 1H).

Стадия 2. 6-бром-7-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол (22,7 г, 63,2 мМоль) растворяли в ТГФ (220 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до -65 °C. Добавляли раствор LDA (2 М, 47,4 мл, 94,8 мМоль) с последующим добавлением по каплям TMEDA (16,7 мл, 111 мМоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -65 °C и добавляли ДМФ (24,3 мл, 316 мМоль). Еще через 3 часа смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растирали с EtOAc (60 мл) и твердые вещества собирали фильтрованием. Растирание повторяли с получением 6-бром-7-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбальдегида. ^{1}H ЯМР: (CDCl3 400 мгц): δ 10,4 (с, 1H), 8,10–8,13 (м, 2H), 7,65–7,70 (м, 1H), 7,56–7,60 (м, 2H), 7,42–7,47 (м, 2H), 7,32 (д, J = 8,44 Гц, 1H).

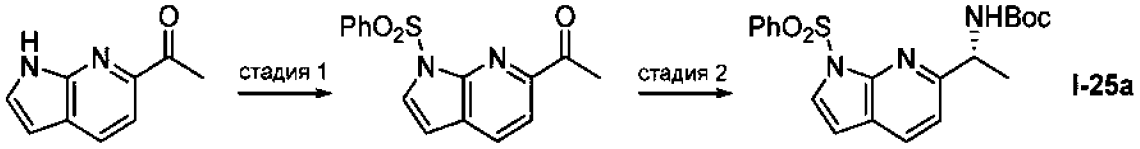
6-бром-5-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбальдегид (I-24b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-24a,** из 6-бром-5-фтор-1H-индола. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ 400 мгц): δ 10,5 (с, 1H), 8,51 (д, *J* = 5,75 Гц, 1H), 7,78 -

7,81 (м, 2H), 7,59 - 7,63 (м, 1H), 7,47 - 7,50 (м, 2H), 7,39 (д, *J* = 0,490 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 7,82 Гц, 1H).



I-24b

Получение трет-бутил (R)-(1-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (I-25a)

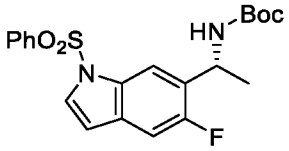


I-25a

Стадия 1. Для получения 1-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этан-1-она из 1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этан-1-она придерживались методики из стадии 1 **I-8a**. ЭР/МС: *m/z* 301,0 $[M+H]^+$.

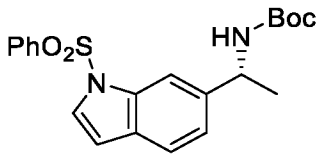
Стадия 2. Для получения трет-бутил-(R)-(1-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата из 1-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этан-1-она придерживались методики из стадий 1–4 **I-102**. ЭР/МС: *m/z* 401,8 $[M+H]^+$.

трет-бутил (R)-(1-(5-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этил)карбамат (I-25b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-25a,** начиная с **I-13g**. ЭР/МС: *m/z* 441,1 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,02-7,97 (м, 3H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,70-7,67 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,35 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,31 (д, J = 6,8 Гц, 3H).



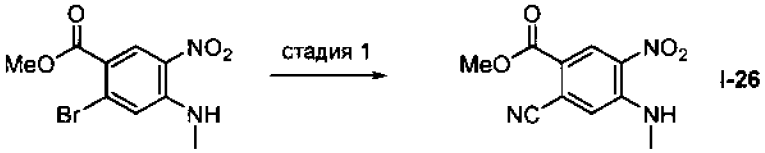
I-25b

трет-бутил (R)-(1-(1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этил)карбамат (I-25c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-25a,** начиная с **I-13h**. ЭР/МС: *m/z* 423,0 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, CDCl3): δ 7,95 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 2H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,18 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,89-4,87 (м, 2H), 1,49-1,45 (м, 3H), 1,44 (с, 9H).



I-25c

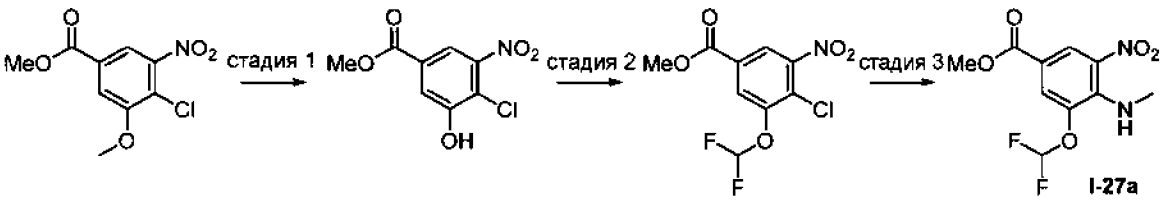
Получение метил 2-бром-4-(метиламино)-5-нитробензоата (I-26)



I-26

Стадия 1. Смесь метил 2-бром-4-(метиламино)-5-нитробензоата (0,167 г, 0, 578 мМоль), цианида цинка (0,271 г, 2,31 мМоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,0668 г, 0,058 мМоль) в ДМФ (2 мл) нагревали при 90 °C. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (10–100% этилацетат/гексан) позволяет получить метил-2-циано-4-(метиламино)-5-нитробензоат. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,06 (д, J = 5,0 Гц, 3H).

Получение метил 3-(дифторметокси)-4-(метиламино)-5-нитробензоата (I-27a)



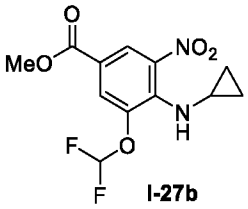
I-27a

Стадия 1. К раствору метил-4-хлор-3-метокси-5-нитробензоата (1,0 г, 4,07 мМоль) в ДХМ (10 мл) при -78 °C добавляли BBr_3 (3,1 г, 12,2 мМоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и накрывали на ночь. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, добавляли MeOH и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрирование и очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–100% этилацетат/гексан) позволяет получить метил-4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензоат.

Стадия 2. К раствору метил 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензоата (350 мг, 1,51 мМоль) добавляли K_2CO_3 (3,1 г, 22,7 мМоль) и смесь нагревали до 90 °C. Хлордифторметан барботировали в течение 15 минут. После охлаждения реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Неочищенную смесь использовали как есть на следующей стадии.

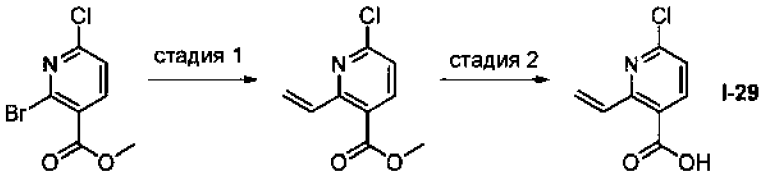
Стадия 3. метил-3-(дифторметокси)-4-(метиламино)-5-нитробензоат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-7a,** из метил-4-хлор-3-(дифторметокси)-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 277,0 $[M+H]^+$.

метил 4-(циклопропиламино)-3-(дифторметокси)-5-нитробензоат (I-27b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-27a,** с использованием циклопропиламина. ЭР/МС: *m/z* 302,1 $[M+H]^+$.



I-27b

Получение 6-хлор-2-винил-пиридин-3-карбоновой кислоты (I-29)

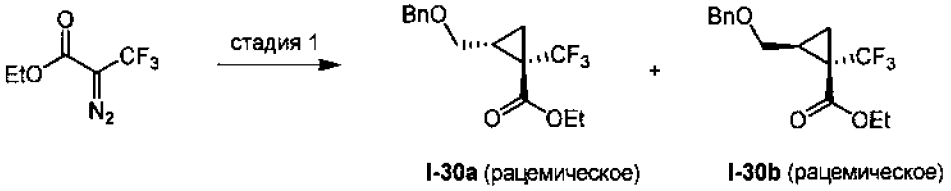


I-29

Стадия 1. Смесь метил-2-бром-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (211 мг, 0,842 мМоль), пинаколового эфира винилбороновой кислоты (0,163 мл, 0,842 мМоль), бис(трифенилфосфин)палладия хлорида (59,1 мг, 0,0842 мМоль) и фторида цезия (384 мг, 2,53 мМоль) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,75 мл) нагревали при 80°C в атмосфере аргона в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–8% этилацетат/гексан) с получением метил-6-хлор-2-винилпиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 198,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Моногидрат гидроксида лития (40,8 мг, 0,972 мМоль) добавляли к раствору метил-6-хлор-2-винилпиридин-3-карбоксилата (48,0 мг, 0,243 мМоль) в ТГФ (1 мл), MeOH (0,5 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (6 н., 0,243 мл, 1,46 мМоль) и реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-2-винилпиридин-3-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 183,9 $[M+H]^+$.

Получение этил рац-(1S,2R)-2-((бензилокси)метил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата (I-30a) и этил рац-(1S,2S)-2-((бензилокси)метил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата (I-30b):

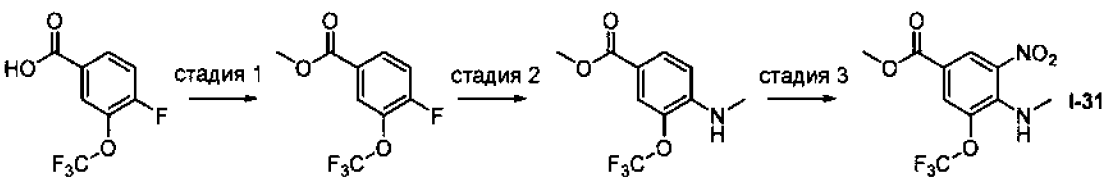


Стадия 1. Раствор аллилбензилового эфира (48,8 г, 329 мМоль) в ДХМ (300 мл) дегазировали и продували N_2. Добавляли $Rh_2(OAc)_4$ (1,82 г, 8,24 мМоль), а затем раствор этил-2-диазо-3,3,3-трифторпропаноата (30 г, 164 мМоль) (полученный согласно Shi, G. et. al. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3383-3386) в ДХМ (300 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (1–5% EtOAc в гексане) с получением этил-рац-(1S,2R)-2-((бензилокси)метил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата и этил-рац-(1S,2S)-2-((бензилокси)метил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата. Относительную стереохимию определяли на основе NOE, наблюдаемых в гидроксиметильных продуктах после восстановления сложного эфира с использованием $LiAlH_4$.

Данные H ЯМР для этил рац-(1S,2R)-2-((бензилокси)метил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата **^{1}H ЯМР:** ($CDCl_3$ 400 мгц): δ 7,37–7,30 (м, 5H), 4,55 (с, 2H), 4,24–4,20 (м, 2H), 3,71–3,65 (м, 2H), 2,10–2,09 (м, 1H), 1,76–1,75 (м, 1H), 1,38–1,35 (м, 1H), 1,31-1,28 (м, 3H).

Данные H-ЯМР для этил-рац-(1S,2S)-2-((бензилокси)метил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата: **^{1}H ЯМР:** ($CDCl_3$ 400 мгц): δ 7,36–7,29 (м, 5H), 4,52–4,23 (м, 2H), 4,23–4,18 (м, 2H), 3,77–3,76 (м, 1H), 3,53–3,48 (м, 1H), 2,04–2,02 (м, 1H), 1,59–1,52 (м, 2H), 1,29–1,25 (м, 3H).

Получение метил 4-(метиламино)-3-нитро-5-(трифторметокси)бензоата (I-31):



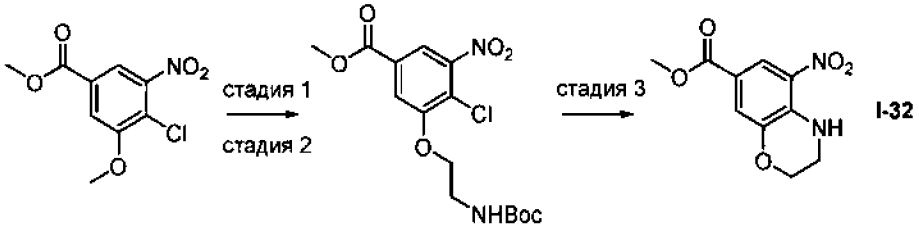
Стадия 1. К перемешиваемому раствору 4-фтор-3-(трифторметокси)бензойной кислоты (2,0 г, 8,9 мМоль) в MeOH (160 мл) при 0 °C по каплям добавляли ацетилхлорид (2,5 мл, 36 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали.

Остаток разводили дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой дважды промывали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc, с получением бесцветного масла (1,5 г, 72%). 1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,05 – 7,97 (м, 2H), 7,33 – 7,22 (м, 1H), 3,94 (с, 3H).

Стадия 2. Смесь метил-4-фтор-3-(трифторметокси)бензоата (1,5 г, 6,4 мМоль), гидрохлорида метиламина (520 мг, 7,7 мМоль) и карбоната калия (1,8 г, 13 мМоль) в ДМФ (12 мл) перемешивали при 80 °C в течение 18 часов. Реакционной смеси давали остыть и добавляли воду. Водный слой трижды промывали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc, с получением бесцветного масла (930 мг, 58%). ЭР/МС: m/z 250,00 [M+H]+.

Стадия 3. К раствору метил-4-(метиламино)-3-(трифторметокси)бензоата (808 мг, 3,24 мМоль) в серной кислоте (5 мл) при 0 °C добавляли азотную кислоту (0,180 мл, 3,9 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Добавляли лед и насыщали бикарбонатом натрия до щелочного состояния. Водный слой трижды промывали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc, с получением бесцветного масла (282 мг, 30%). ЭР/МС: m/z 294.99 [M+H]+.

<u>Получение метил 5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилата (I-32):</u>



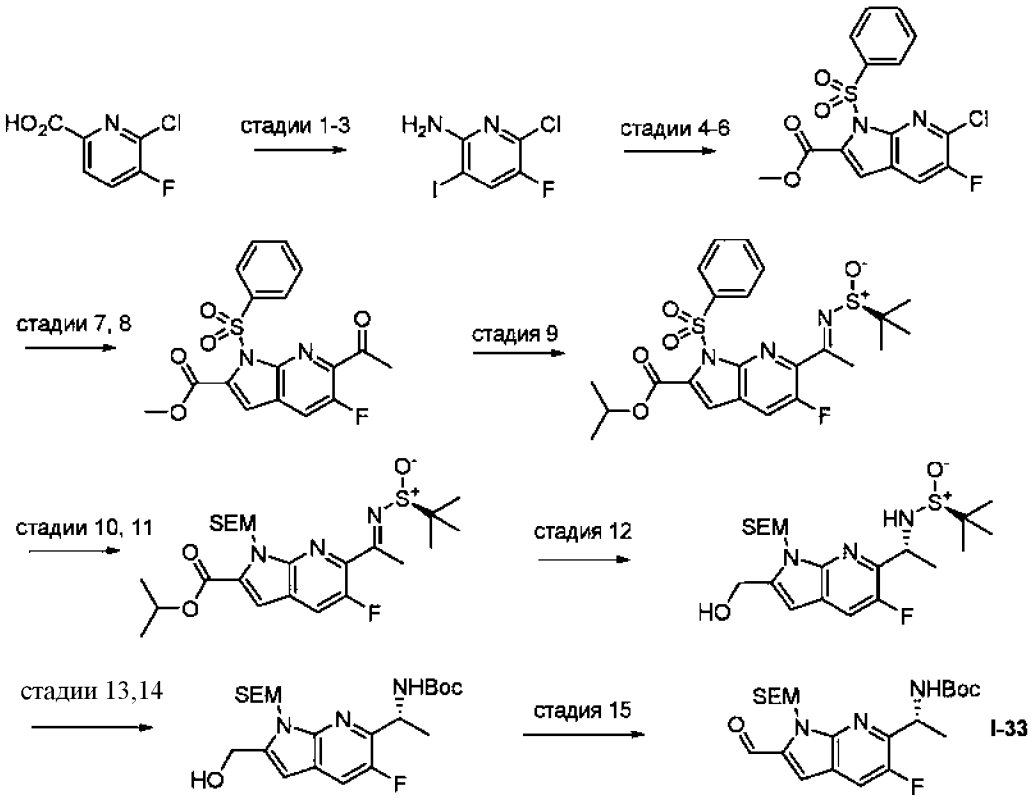
Стадия 1. К раствору метил-4-хлор-3-метокси-5-нитробензоата (39,0 г, 0,16 моль) в ДХМ (500 мл) добавляли по каплям BBr_3 (1М в ДХМ, 78,6 г, 0,32 моль) при 0 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения смесь охлаждали до 0 °C, осторожно гасили метанолом, объединяли и концентрировали в вакууме с получением метил-4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензоата

в виде твердого вещества красного цвета. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ ppm 8,09 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,90 (с, 3H).

Стадия 2. К раствору метил 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензоата (43,0 г, 0,19 мМоль, 1,0 экв.) и трет-бутил(2-бромэтил)карбамата (104,0 г, 0,46 моль, 2,5 экв.) в ДМФ добавляли карбонат цезия (60,6 г, 0,19 моль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. После завершения ВЭЖХ смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли посредством выпаривания. Очистка хроматографией на силикагеле (EtOAc: петролейный эфир = 1: 10) с получением метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)-4-хлор-5-нитробензоата в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ ppm 7,98 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 4,14 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,57 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадия 3. К раствору метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)-4-хлор-5-нитробензоата (41,6 г, 0,11 мМоль, 1,0 экв.) в ДХМ (400 мл) добавляли ТФУ (60 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре до полного израсходования исходного материала раствор концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без очистки на следующей стадии. Добавляли ДМСО (400 мл) и триметиламин (56,1 г, 0,55 моль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов перед разделением между водой (500,0 мл) и EtOAc (400,0 мл). Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли посредством выпаривания. Очистку проводили путем перекристаллизации из EtOAc (50 мл) с получением метил-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ ppm 8,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,62 (дд, J1 = 0,8 Гц, J1 = 2,0 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,74-3,71 (м, 2H).

Получение трет-бутил (R)-(1-(5-фтор-2-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (I-33):



Стадия 1. 6-хлор-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (7,5 г, 43 мМоль) растворяли в t-BuOH (120 мл) и добавляли триэтиламин (4,8 мл, 34 мМоль), а затем дифенилфосфорилазид (7,2 мл, 33 мМоль). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи, а затем ее нагревали до 50°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь нагревали до 85 °C в течение дополнительных 6 часов, затем распределяли между EtOAc и водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–15% EtOAc в гексане) позволяла получить трет-бутил-N-(6-хлор-5-фтор-2-пиридил)карбамат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,20 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 9,0, 8,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,9, 3,2 Гц, 1H), 3,33 (с, 1H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2. трет-бутил-N-(6-хлор-5-фтор-2-пиридил)карбамат (6,78 г, 27,5 мМоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и добавляли ТФУ (25 мл). Смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа, а затем концентрировали. Смесь распределяли между EtOAc и насыщ. $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 6-хлор-5-фторпиридин-2-амина без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 146,93 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 6-хлор-5-фторпиридин-2-амин (27 мМоль) растворяли в ДМФ. Добавляли ТФУ (2,38 мл, 31 мМоль), а затем N-йодосукцинимид (6,7 г, 30 мМоль). После перемешивания в течение 2 часов добавляли дополнительное количество N-йодсукцинимида (0,45 г, 2 мМоль). Еще через 30 минут смесь разводили EtOAc, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Смесь перемешивали в течение 5 мин и фазы разделяли. Органическую фазу дважды промывали 5%-ным водным раствором LiCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–20% EtOAc в гексане) позволяла получить 6-хлор-5-фтор-3-йодпиридин-2-амин. ЭР/МС: *m/z* 146,93 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,43 (с, 2Н).

Стадия 4. 6-хлор-5-фтор-3-йодпиридин-2-амин (5,6 г, 21 мМоль) и $Pd_2(dba)_3$ (565 мг, 0,62 мМоль) растворяли в ДМА (55 мл) в атмосфере N_2. Добавляли N,N-дициклогексилметиламин (15,3 мл, 72 мМоль), а затем пировиноградную кислоту (4,3 мл, 62 мМоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 3 часов, после чего ее охлаждали и разводили EtOAc и водой. Добавляли 6 М соляную кислоту (17 мл, 100 мМоль) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 5% водным раствором LiCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт суспендировали в смеси EtOAc:гексан, 1:1, и фильтровали с получением 6-хлор-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 214,92 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 13,41 (с, 1Н), 12,82 – 12,62 (м, 1Н), 8,21 (д, J = 9,1 Гц, 1Н), 7,13 (д, J = 2,1 Гц, 1Н).

Стадия 5. 6-хлор-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоновую кислоту (2,3 г, 10,7 мМоль) суспендировали в МеОН (20 мл) в атмосфере N_2 и добавляли концентрированную серную кислоту (1,73 мл, 32 мМоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Затем смесь охлаждали, разводили ДХМ и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением метил-6-хлор-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}Н ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,91 (с, 1Н), 8,23 (д, J = 9,1 Гц, 1Н), 7,20 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 3,90 (с, 3Н).

Стадия 6. метил-6-хлор-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (2,29 г, 10 мМоль) растворяли в ДМФ (45 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали раствор на ледяной бане. NaH (60% дисперсия) (520 мг, 13,6 мМоль) добавляли порциями в течение 1 мин. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем снимали с холодной бани и оставляли для

перемешивания еще на 10 мин. Затем добавляли бензолсульфонилхлорид (1,6 мл, 12,5 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем разводили насыщенным водным раствором NH_4Cl, EtOAc и водой. Фазы разделяли, органическую фазу промывали 10%-ым водным раствором LiCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле позволяла получить метил-1-(бензолсульфонил)-6-хлор-5-фторпирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,24 – 8,17 (м, 2H), 7,86 – 7,80 (м, 1H), 7,78 – 7,71 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 3,95 (с, 3H).

Стадия 7. метил 1-(бензолсульфонил)-6-хлор-5-фторпирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (3,1 г, 8,4 мМоль) и изопропилтрифторборат калия (2,49 г, 16,8 мМоль), и $PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2 растворяли в EtOH (90 мл) в атмосфере N_2. Добавляли триэтиламин (5,9 мл, 42 мМоль) и смесь нагревали до 80 °C. Через 3 часа смесь концентрировали наполовину в вакууме и охлаждали на ледяной бане. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали дополнительным количеством EtOH (15 мл) с получением метил-1-(бензолсульфонил)-5-фтор-6-изопропенилпирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 374,96 $[M+H]^+$.

Стадия 8. метил 1-(бензолсульфонил)-5-фтор-6-изопропенил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (2,54 г, 6,78 мМоль) растворяли в ТГФ (70 мл) и воде (50 мл). Добавляли дигидрат осмата калия (VI) (75 мг, 0,2 мМоль), а затем периодат натрия (4,35 г, 20,4 мМоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного метил 6-ацетил-1-(бензолсульфонил)-5-фторпирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 376,99 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,30 – 8,25 (м, 2H), 8,22 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,79 (м, 1H), 7,79 – 7,71 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).

Стадия 9. метил 6-ацетил-1-(бензолсульфонил)-5-фторпирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (1,2 г, 3,2 мМоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид растворяли в ТГФ (30 мл) в атмосфере N_2. Добавляли изопропоксид титана (IV) (7,5 мл, 25 мМоль) и полученную смесь нагревали до 80 °C. После перемешивания в течение 20 часов смесь разводили EtOAc и медленно добавляли солевой раствор (2,5 мл), что приводило к осаждению твердых веществ. Добавляли дополнительное количество воды (2,5 мл) и смесь фильтровали через целит. Очистка хроматографией на силикагеле позволила получить [(E)-1-[1-(бензолсульфонил)-5-фтор-2-изопропоксикарбонил-пирроло[2,3-

b]пиридин-6-ил]этилиденамино]-трет-бутил-оксидо-сульфоний. ЭР/МС: *m/z* 507,78 $[M+H]^+$.

Стадия 10. [(E)-1-[1-(бензолсульфонил)-5-фтор-2-изопропоксикарбонил-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этилиденамино]-трет-бутил-оксидо-сульфоний (1,14 г, 2,25 мМоль) растворяли в ТГФ (25 мл) и добавляли 1 М раствор TBAF в ТГФ (2,7 мл, 2,7 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-[(E)-1-(5-фтор-2-изопропоксикарбонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этилиденамино]-оксидо-сульфоний, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 367,89 $[M+H]^+$.

Стадия 11. трет-бутил-[(E)-1-(5-фтор-2-изопропоксикарбонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этилиденамино]-оксидо-сульфоний (2,25 мМоль) растворяли в ДМФ. Добавляли основание Хюнига (2 мл, 12 мМоль), а затем 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,48 мл, 2,7 мМоль). Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции по данным ЖХМС и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали 10%-ым водн. LiCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле позволила получить трет-бутил-[(E)-1-[5-фтор-2-изопропоксикарбонил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этилиденамино]-оксидо-сульфоний. (1,08 г, 96%) ЭР/МС: *m/z* 497,86 $[M+H]^+$.

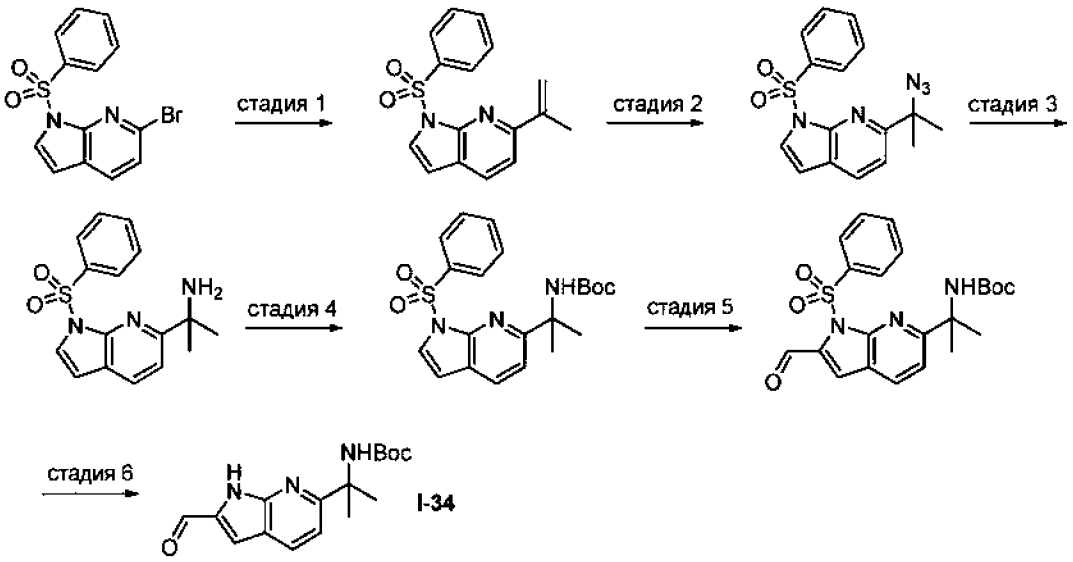
Стадия 12. трет-бутил-[(E)-1-[5-фтор-2-изопропоксикарбонил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этилиденамино]-оксидо-сульфоний (0,95 г, 1,9 мМоль) растворяли в ТГФ (20 мл) в атмосфере N2. Раствор охлаждали до -78 °C и добавляли 1 М раствор L-селектрида в ТГФ (2,3 мл, 2,3 мМоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа и снимали с холодной бани. Как только температура приближалась к 0 °C, реакционную смесь помещали на ледяную баню с и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Смесь повторно охлаждали до -78 °C и добавляли дополнительное количество L-селектрида (0,35 мл, 0,35 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем помещали на ледяную баню. Еще через 15 минут смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и разводили EtOAc. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле позволила получить трет-бутил-[[(1R)-1-[5-фтор-2-изопропоксикарбонил-1-(2-

триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этил]амино]-оксидо-сульфоний. ЭР/МС: *m/z* 499,78 $[M+H]^+$.

Стадии 13 и 14. трет-бутил-[[(1R)-1-[5-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этил]амино]-оксидо-сульфоний (450 мг, 1,0 мМоль) растворяли в Et_2O (15 мл). Добавляли по каплям раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 М, 0,51 мл), полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали. Неочищенный остаток дважды растирали с гексаном и растворяли в ДХМ (15 мл). Добавляли триэтиламин (0,62 мл, 4,4 мМоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (205 мг, 0,94 мМоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали непосредственно на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (0–60% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-N-[(1R)-1-[5-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 439,86 $[M+H]^+$.

Стадия 15. трет-бутил N-[(1R)-1-[5-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этил]карбамат (300 мг, 0,68 мМоль) растворяли в ДХМ (6 мл). Добавляли MnO_2 (330 мг, 3,8 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего добавили дополнительное количество MnO_2 (150 мг, 1,7 мМоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 18 ч, а затем фильтровали через тонкий слой силикагеля с EtOAc:ДХМ в соотношении 1:1. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-(R)-(1-(5-фтор-2-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 437,71 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил (2-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (I-34):



Стадия 1. Смесь 1-(бензолсульфонил)-6-бромпирроло[2,3-b]пиридина (1,31 г, 3,88 мМоль), винилтрифторбората калия (1,15 г, 7,78 мМоль), дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметана (0,222 г, 0,271 мМоль) и триэтиламина (2,7 мл, 19,4 мМоль) в этаноле (60 мл) нагревали при 75 °C в атмосфере аргона в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–35% этилацетат/гексан) с получением 1-(фенилсульфонил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина. ЭР/МС: *m/z* 300,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Гексагидрат оксалата железа(III) (1,86 г, 0,00385 моль) перемешивали в воде (30 мл) до полного растворения (~3 часа). После охлаждения до нуля градусов добавляли азид натрия (401 мг, 6,17 мМоль) и ТГФ (15 мл). К охлажденной смеси добавляли раствор 1-(бензолсульфонил)-6-изопропенилпирроло[2,3-b]пиридина (230 мг, 0,771 мМоль) в ТГФ (20 мл) с последующим медленным добавлением боргидрида натрия (0,0933 г, 0,00247 моль). Через 5 минут медленно добавляли вторую порцию боргидрида натрия (0,0933 г, 0,00247 моль). Через 30 минут реакционную смесь гасили 28% водным раствором NH_4OH (12 мл) и разводили этилацетатом и солевым раствором. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

6-(2-азидопропан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, который использовали без очистки. ЭР/МС: *m/z* 341,8 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Смесь 6-(1-азидо-1-метилэтил)-1-(бензолсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина (263 мг, 0,770 мМоль) и палладия на угле (10%, 82 мг, 0,077 мМоль) в этаноле (6 мл) гидрировали в атмосфере водорода. Через 2 часа реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 2-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-амина. ЭР/МС: *m/z* 315,9 $[M+H]^+$.

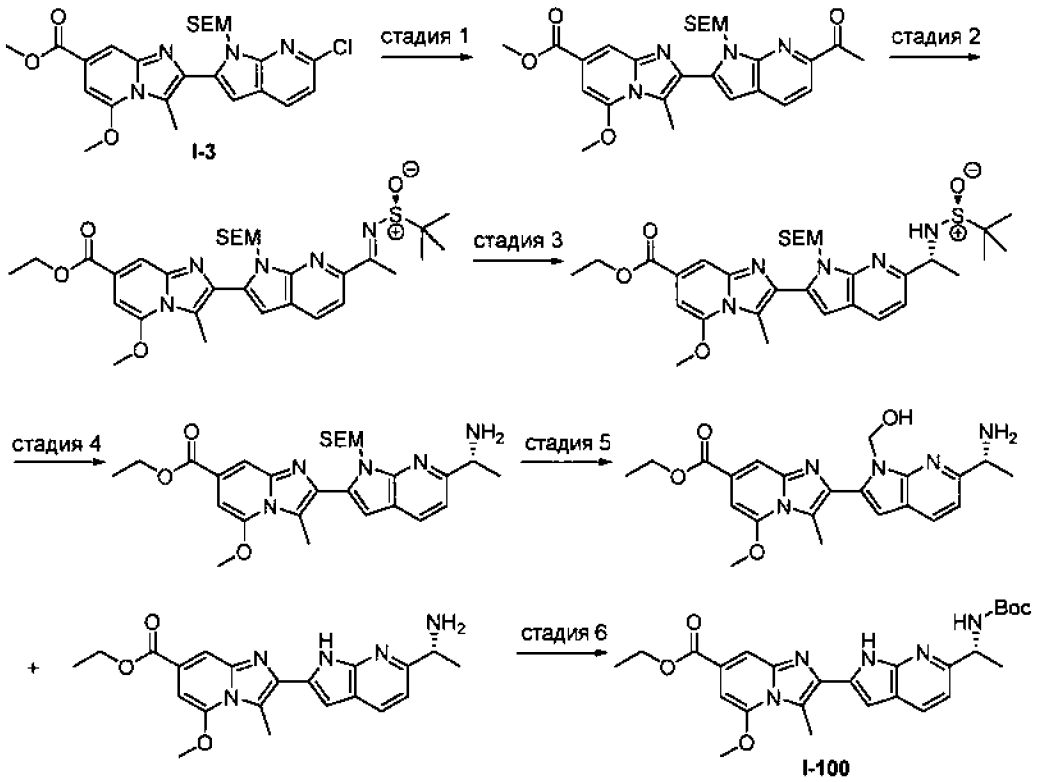
Стадия 4. Ди-трет-бутилдикарбонат (0,202 г, 0,000925 моль) добавляли к смеси 2-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-амина (243 мг, 0,770 мМоль) и триэтиламина (0,23 мл, 0,925 мМоль) в ДХМ (4 мл) при комнатной температуре. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–35% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-(2-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 415,9 $[M+H]^+$.

Стадия 5. К охлажденному раствору трет-бутил-(2-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (196 мг, 0,472 мМоль) в ТГФ (4 мл) при -78 °C медленно по каплям добавляли раствор BuLi в гексане (2,5 М, 0,57 мл, 1,4 мМоль). Через 30 мин по каплям добавляли ДМФ (0,18 мл, 2,36 мМоль). Через 30 мин реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) и разводили этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2-(2-формил-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 443,9 $[M+H]^+$.

Стадия 6. Раствор TBAF в ТГФ (1 М, 0,87 мл, 0,87 мМоль) добавляли к раствору неочищенного трет-бутил-(2-(2-формил-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (258 мг, 0,582 мМоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. Через один час реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–50% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-(2-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 303,8 $[M+H]^+$.

2. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ I-100 – I-157

Получение этил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (I-100)



Стадия 1. Метил 2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2 -a]пиридин-7-карбоксилат (**I-3**, 2,1 г, 4,17 мМоль) и $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (341 мг, 0,42 мМоль, 10 моль %) растворяли в диоксане (20 мл) в колбе высокого давления. Смесь перемешивали и дегазировали азотом в течение 10 минут. Добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово (2,8 мл, 8,34 мМоль, 2 экв.) и полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. После охлаждения смесь фильтровали с помощью EtOAc через целит и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли 1 н. HCl (4,0 мл, 4,0 мМоль, 0,95 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 минут, за это время ее разводили EtOAc и водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до неочищенного твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в 30 мл гексана в течение 30 мин и смесь фильтровали для сбора твердых веществ. Осадок на фильтре суспендировали в ~30 мл гексана в течение 30 минут и смесь фильтровали для сбора метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-

метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЭР/МС: *m/z* 509,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (4,17 мМоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,02 г, 16,7 мМоль, 4 экв.) суспендировали в ТГФ (30 мл) в атмосфере азота. Добавляли этоксид титана (IV)* (5,2 мл, 25 мМоль, 6 экв.) и полученную перемешиваемую смесь нагревали при 60 °C. Через 18 часов реакционную смесь выливали в энергично перемешиваемую смесь солевого раствора (150 мл) и EtOAc (100 мл). Гетерогенную смесь дополнительно разводили EtOAc и фазы разделяли. Водную фазу разводили EtOAc, добавляли целит (~50 г) и перемешивали с полученной эмульсией. Смесь фильтровали через слой целита с помощью EtOAc и разделяли полученную прозрачную двухфазную смесь. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем (10–60% EtOAc в гексане) позволила получить этил (S)-2-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 626,4 $[M+H]^+$.

*Также можно использовать изопропоксид титана (IV); в этом случае конечным продуктом этой стадии будет изопропиловый эфир.

Стадия 3. Этил-(S)-2-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (2,6 г, 4,2 мМоль) растворяли в ТГФ (40 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали на бане с CO_2/ацетоном приблизительно до -78 °C. Затем по каплям добавляли L-селектрид (1 М в ТГФ, 4,6 мл, 4,6 мМоль, 1,1 экв.) в течение 30 мин и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C. Реакцию гасили насыщ. Водн. NH_4Cl и разводили EtOAc и водой. Фазы разделяли, органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-100% 3:1 EA/EtOH в гексане) с получением этил 2-(6-((R)-1-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 628,4 $[M+H]^+$.

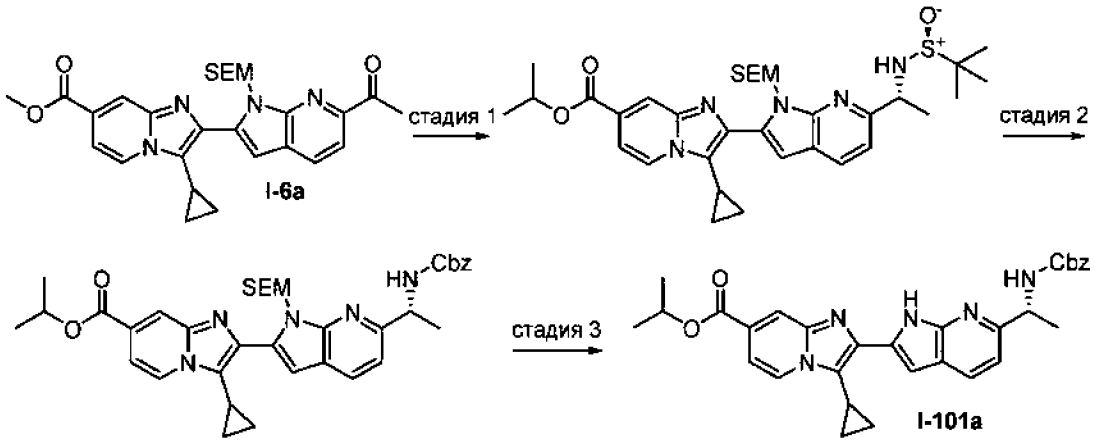
Стадия 4. Этил 2-(6-((R)-1-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (675 мг, 1,08 мМоль) растворяли в диоксане (10 мл) при 0 °C. Добавляли 4М HCl в диоксане (1,34 мл, 5,4 мМоль, 5 экв.), что

приводило к немедленному осаждению твердых веществ. После перемешивания в течение 15 минут реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного этил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (предполагаемая бис-HCl соль), который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 524,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Этил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (1,08 мМоль, предполагаемая бис-HCl соль) растворяли в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Добавляли ТФУ (1,6 мл, 20 экв.). После перемешивания в течение 60 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме и сушили в вакууме с получением неочищенной смеси этил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата и этил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата, которую использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 424,2 $[M+H]^+$, 394,2 $[M+H]^+$.

Стадия 6. Часть A: Вышеупомянутую неочищенную смесь (около 1,08 мМоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (235 мг, 1,08 мМоль, 1,0 экв.) и диизопропилэтиламин (0,94 мл, 5,4 мМоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду и EtOAc, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. **Часть B:** Полученный остаток растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли этилендиамин (0,72 мл, 10,8 мМоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (5-80% 3:1 EA/EtOH в гексане) с получением этил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 494,3 $[M+H]^+$.

Получение изопропил (R)-2-(6-(1-(((бензилокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (I-101a)



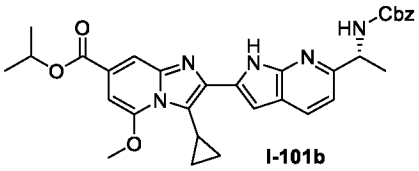
Стадия 1. Изопропил 2-(6-((R)-1-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат получали в соответствии со стадиями 2 и 3 **I-100,** с использованием **I-6a**. ЭР/МС: *m/z* 637,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Раствор 4M HCl в диоксане, (1,1 мл, 4,4 мМоль) добавляли к раствору изопропил 2-(6-((R)-1-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (562 мг, 0,881 мМоль) в диоксане (12 мл). Через 4 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку в ДХМ (12 мл) добавляли триэтиламин (0,7 мл, 5,0 мМоль) и N-карбобензоксиоксисукцинимид (0,26 г, 1,06 мМоль). После перемешивания в течение 3 дней добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) и реакционную смесь разводили ДХМ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–85% этилацетат в гексане) с получением изопропил (R)-2-(6-(1-(((бензилокси)карбонил)амино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 666,9 $[M+H]^+$.

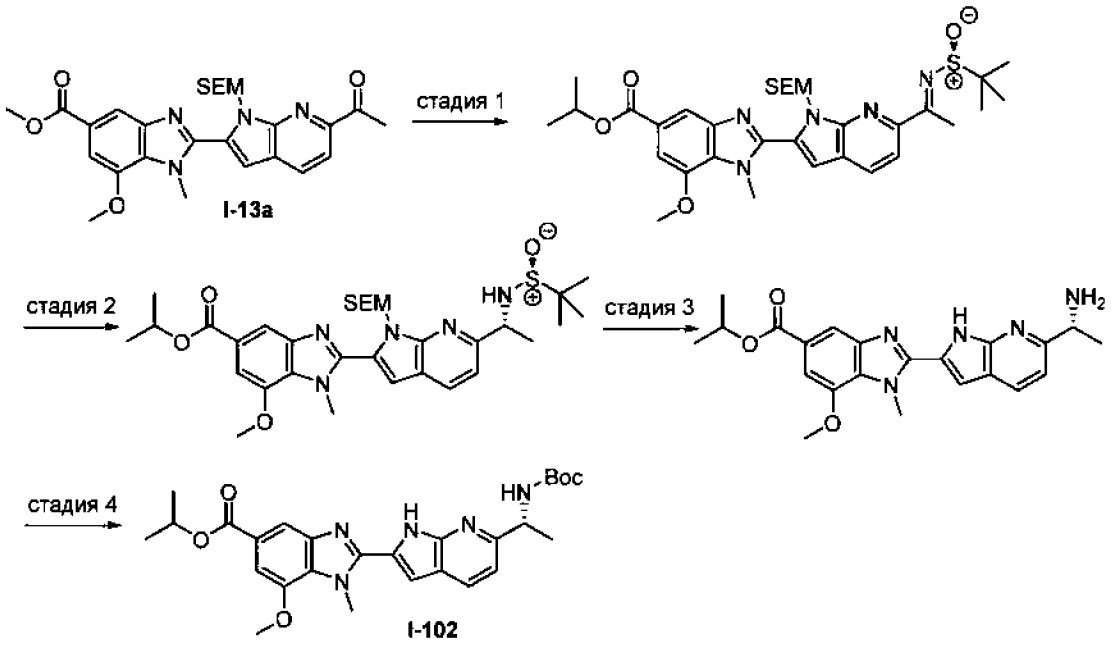
Стадия 3. Изопропил (R)-2-(6-(1-(((бензилокси)карбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат получали в соответствии со стадией 5 и частью B стадии 6 **I-100**. ЭР/МС: *m/z* 537,9 $[M+H]^+$.

изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропил-5-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (I-101b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-**

101a, использованием **I-6b**. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 11,99 (шир. с, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,46 – 7,31 (м, 4H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,40 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,36 – 5,24 (м, 1H), 5,16 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 7,6 Hs, 1H), 5,08 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 2,51 – 2,41 (м, 1H), 1,64 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,62 – 1,50 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,2 Гц, 6H), 1,25 – 1,19 (м, 2H), 0,76 – 0,66 (м, 2H).



Получение изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-102)



Стадия 1. метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (**I-13a**, 5,58 г, 11,0 мМоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (5,3 г, 44 мМоль, 4 экв.) растворяли в ТГФ (100 мл) в атмосфере азота. Добавляли изопропоксид титана (IV) (26 мл, 88 мМоль, 8 экв.) и полученную перемешиваемую смесь нагревали при 60 °C. Через 16 ч добавляли солевой раствор (7 мл) и EtOAc (200 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали. Органическую фазу сливали, и добавляли EtOAc (150 мл) при перемешивании, а затем немного DCM для разделения эмульсии. Органический слой сливали, и этот процесс повторяли еще раз. Водную фазу разводили EtOAc (150 мл) и добавляли целит (40 г). Смесь фильтровали целит. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали

и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (15 – 80% EtOAc в гексане) позволила получить изопропил (S,E)-2-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1 метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 640,3 $[M+H]^+$.

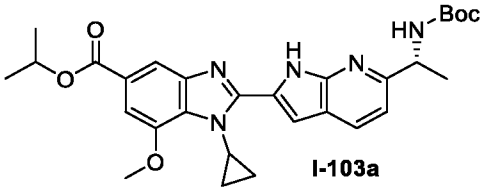
Стадия 2. Изопропил (S,E)-2-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1 метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (5,7 г, 4.2 мМоль) растворяли в ТГФ (120 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до -78 °C. Затем по каплям в течение 5 мин добавляли 1 M L-селектрида в ТГФ (5,1 мл, 5,1 мМоль, 1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при - 78°C. Реакционную смесь снимали с холодной бани и помещали в ледяную баню, когда внутренняя температура достигала -5 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 минут, после чего ЖХ-МС показала полное превращение. Реакцию гасили насыщ. Водн. NH_4Cl и разводили EtOAc и водой. Фазы разделяли, органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (10 – 60% ацетон в гексане) с получением продукта изопропил 2-(6-((R)-1-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 642,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Изопропил (S,E)-2-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1 метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (3,48 г, 3,86 мМоль) растворяли в MeCN (50 мл). Добавляли 4M HCl в диоксане (24 мл, 97 мМоль), что приводило к немедленному осаждению твердых веществ, которые повторно растворялись при дальнейшем добавлении HCl. Полученный раствор нагревали до 45 °C и перемешивали в течение 6 ч, за это время осаждались твердые вещества. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, суспендировали в ДХМ (20 мл), и разводили диэтиловым эфиром (60 мл). Фильтрация с последующей промывкой диэтиловым эфиром позволила получить изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (предполагаемая бис-HCl соль), который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 408,3 $[M+H]^+$. *Эта методика

также применялась в случае, когда Boc использовали вместо SEM в качестве защитной группы (см. **I-13b** и **I-13c**, использованные для синтеза **I-104a** и **I-104b**, соответственно).

Стадия 4. Изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (HCl соль), полученный выше, растворяли в ДХМ (50 мл, суспензия), и добавляли триметиламин (5.4 мл, 38 мМоль, 10 экв.). Полученную смесь охлаждали на ледяной бане, и добавляли Boc_2O (842 мг, 3.85 мМоль) в виде раствора в ДХМ (5 мл). Полученную смесь снимали с холодной бани и перемешивали в течение дополнительных 10 мин. Смесь разводили ДХМ и промывали смесью 5% водн. Na_2CO_3 и водой. ДХМ использовали для экстракции, а объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток суспендировали в 20 мл EtOAc и порциями добавляли 60 мл гексана. После перемешивания в течение дополнительных 30 мин, смесь фильтровали для сбора твердых веществ. Твердые вещества промывали дополнительным количеством 20% EtOAC в гексане (20 мл), а затем гексаном. В результате высушивания получали изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 508,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,33 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,16 (гепт, J = 6,3 Гц, 1H), 4,77 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,29 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 1,43 – 1,34 (м, 18H).

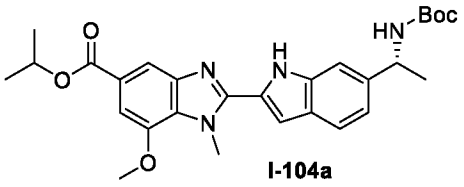
изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-103a). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-102,** начиная с **I-12**. ЭР/МС: *m/z* 534,1 $[M+H]^+$.



I-103a

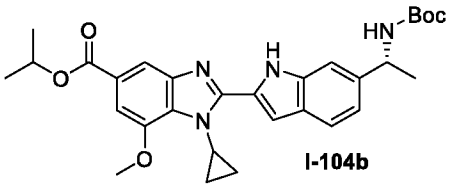
изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-104a). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-102,** начиная с **I-13b**. ЭР/МС: *m/z* 507,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 11,92 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (д,

J = 1,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3, 1H), 5,22 – 5,16 (м, 1H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,32 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 1,38 (шир. с, 9H), 1,37 (с, 6H), 1,36 (с, 3H).



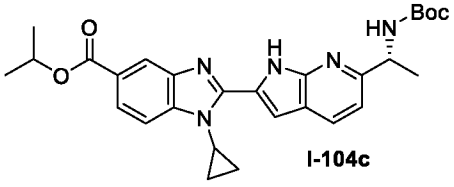
I-104a

изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-индол-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-104b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-102,** начиная с **I-13c**. ЭР/МС: *m/z* 533,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 11,86 (шир. с, 1H), 7,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,37 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,31 – 7,28 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 5,20 – 5,12 (м, 1H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,95 – 3,84 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,37 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,32 – 1,23 (м, 2H), 1,25 (шир. с, 3H), 0,91– 0,85 (м, 2H).



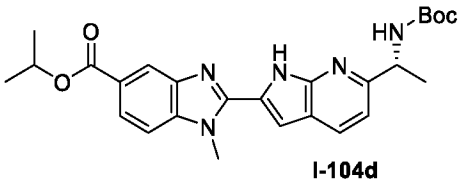
I-104b

изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-104c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-102,** начиная с **I-13f**. ЭР/МС: *m/z* 504,1 $[M+H]^+$.



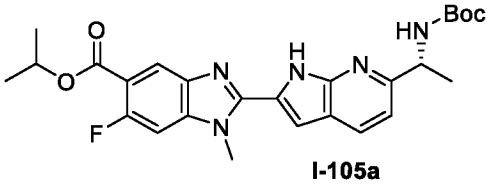
I-104c

изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-104d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-102,** начиная с **I-13i**. ЭР/МС: *m/z* 478,2 $[M+H]^+$.



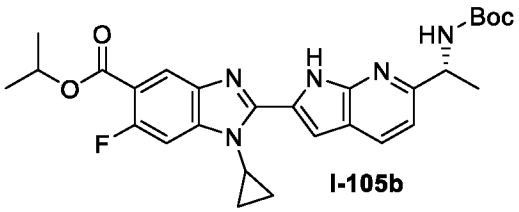
I-104d

изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-105a). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-102,** начиная с **I-13d**. ЭР/МС: *m/z* 496,0 $[M+H]^+$.



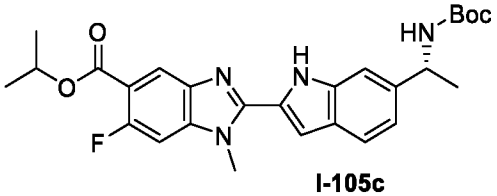
I-105a

изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-105b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-102,** начиная с **I-13e**. ЭР/МС: *m/z* 522,1 $[M+H]^+$.



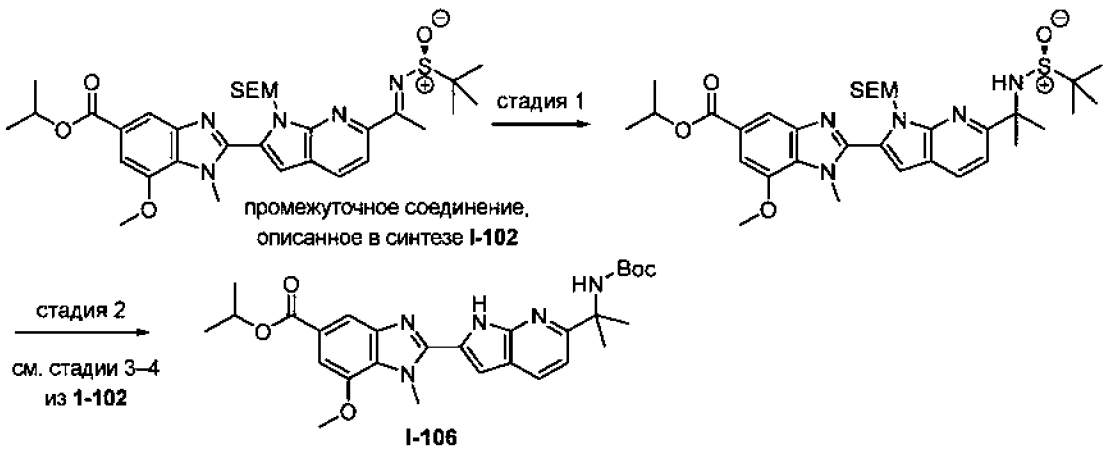
I-105b

изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-индол-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-105c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-102,** начиная с **I-13j**. ЭР/МС: *m/z* 522,1 $[M+H]^+$.



I-105c

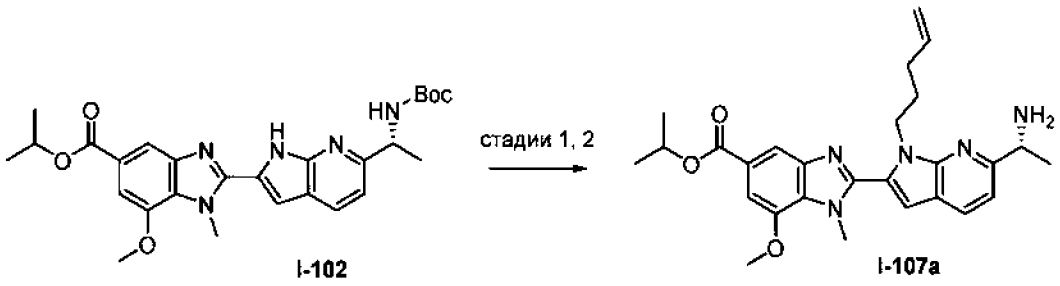
<u>Получение изопропил 2-(6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-106)</u>



Стадия 1. К охлажденному раствору изопропил (S,E)-2-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (54 мг, 0,0844 мМоль) в толуоле (0,4 мл) при -78 °C по каплям добавляли раствор $AlMe_3$ в толуоле (2 M, 0,046 мл, 0,092 мМоль). Через 5 минут добавляли раствор метилмагнийбпромид в эфире (3 M, 0,062 мл, 0,186 мМоль). Через 2 часа, реакционную смесь нагревали до 0 °C, а затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (водн.) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением изопропил (S)-2-(6-(2-((трет-бутилсульфинил)амино)пропан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 655,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Изопропил 2-(6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат был получен в соответствии со стадиями 3–4 для получения **1-102**. ЭР/МС: *m/z* 522,0 $[M+H]^+$.

Получение изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-107a):



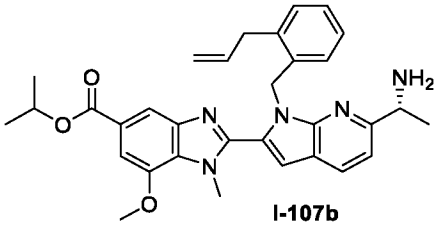
Примечание: Аналоги метилового эфира всех промежуточных соединений **I-107** также могут быть получены из любых промежуточных соединений метиловых эфиров **I-141** или **I-143**.

Стадия 1. Изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилат (500 мг, 0,985 мМоль) растворяли в ДМФ (8 мл). Добавляли 5-бромпент-1-ен (0,17 мл, 1.6 мМоль), а затем Cs_2CO_3. Реакционную смесь нагревали до 60 °C. Через 1 ч, реакционную смесь фильтровали для удаления твердых веществ и распределяли между EtOAc и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 576,3 $[M+H]^+$.

*В качестве альтернативы можно провести реакцию Мицунобу, используя в качестве электрофила соответствующий первичный спирт (см. стадию 1 методики 27).

Стадия 2. Изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилат (509 мг, 0.884 мМоль) растворяли в ДХМ (15 мл). ТФУ (7,5 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме с получением изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в виде соли ТФУ. ЭР/МС: *m/z* 475,9 $[M+H]^+$.

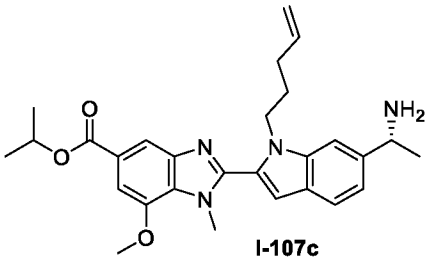
изопропил (R)-2-(1-(2-аллилбензил)-6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, с** использованием 1-аллил-2-(бромметил)бензола вместо 5-бромпент-1-ена. ЭР/МС: *m/z* 538,1 $[M+H]^+$.



I-107b

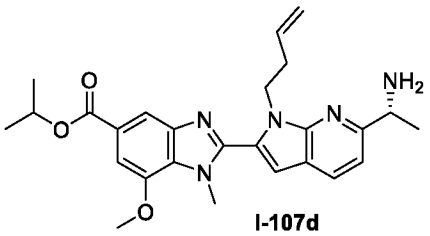
изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107c). Получали в соответствии

с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-104a** вместо **I-102**. ЭР/МС: *m/z* 475,2 $[M+H]^+$.



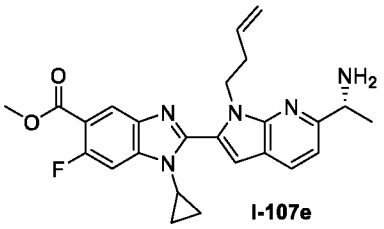
I-107c

изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(бут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием 4-бромбут-1-ена вместо 5-бромпент-1-ена. ЭР/МС: *m/z* 461,9 $[M+H]^+$.



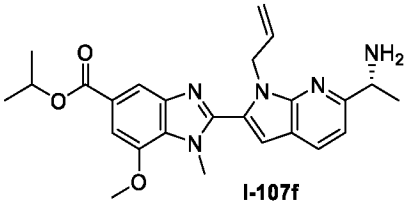
I-107d

изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(бут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107d,** с использованием **I-141b** вместо **I-102**. ЭР/МС: *m/z* 448,6 $[M+H]^+$.



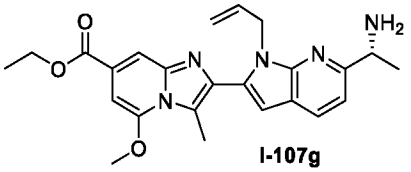
I-107e

изопропил (R)-2-(1-аллил-6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a c** использованием аллилбромида вместо 5-бромпент-1-ена. ЭР/МС: *m/z* 447,9 $[M+H]^+$.



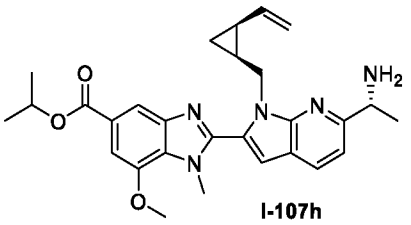
I-107f

этил (R)-2-(1-аллил-6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (I-107g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-100** и аллилбромида вместо 5-бромпент-1-ен. ЭР/МС: *m/z* 433,8 $[M+H]^+$.



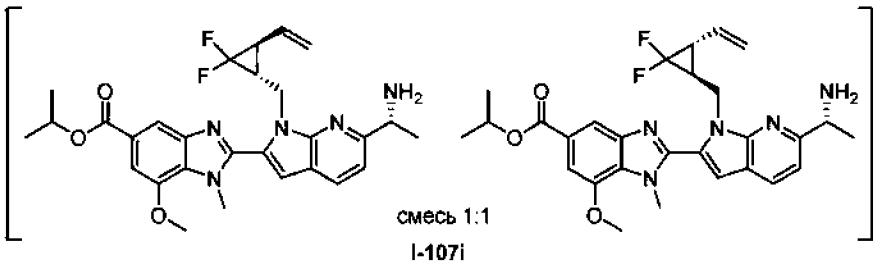
I-107g

изопропил 2-(6-((R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(((1S,2S)-2-винилциклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-18** (реакция Мицунобу, см. стадию 1 методики 27). ЭР/МС: *m/z* 488,3 $[M+H]^+$.



I-107h

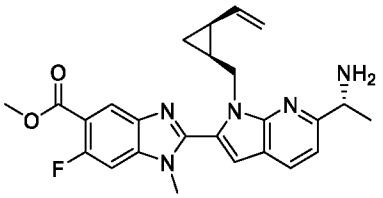
изопропил 2-(6-((R)-1-аминоэтил)-1-(((транс)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-19** (реакция Мицунобу, см. стадию 1 методики 27). ЭР/МС: *m/z* 524,3 $[M+H]^+$.



смесь 1:1

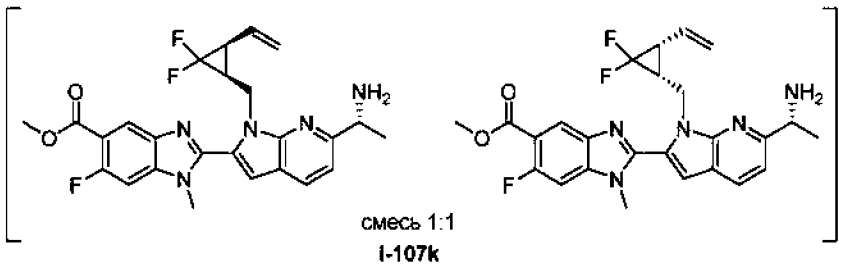
I-107i

метил 2-(6-((R)-1-аминоэтил)-1-(((1S,2S)-2-винилциклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-143b** и **I-18** (реакция Мицунобу, см. стадию 1 методики 27). ЭР/МС: *m/z* 447,9 $[M+H]^+$.



I-107j

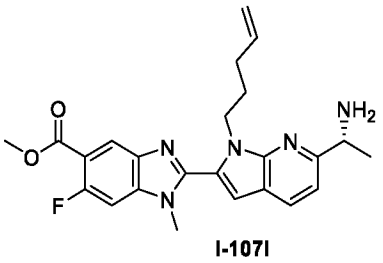
метил 2-(6-((R)-1-аминоэтил)-1-(((цис)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107k). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием с использованием **I-143b** и **I-17** (реакция Мицунобу, см. стадию 1 методики 27). ЭР/МС: *m/z* 584,2 $[M+H]^+$.



смесь 1:1

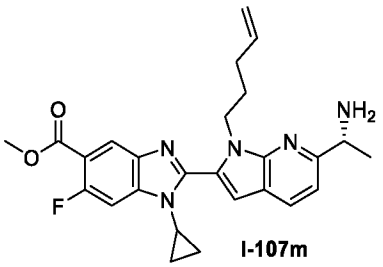
I-107k

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107l). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-143b**. ЭР/МС: *m/z* 436,3 $[M+H]^+$.



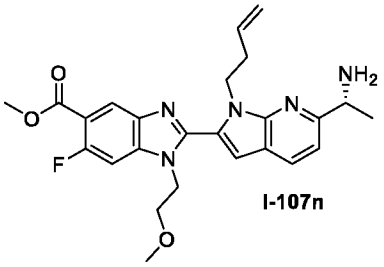
I-107l

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107m). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-141b**. ЭР/МС: *m/z* 462,3 $[M+H]^+$.



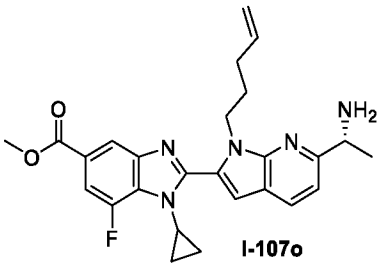
I-107m

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(бут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107n). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, с** использованием **I-143e**. ЭР/МС: *m/z* 466,3 $[M+H]^+$.



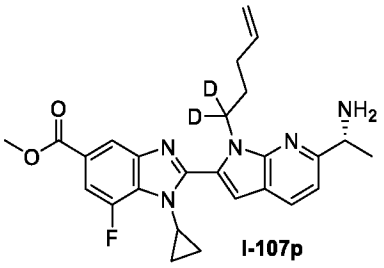
I-107n

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107o). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, с** использованием **I-141c**. ЭР/МС: *m/z* 462,0 $[M+H]^+$.



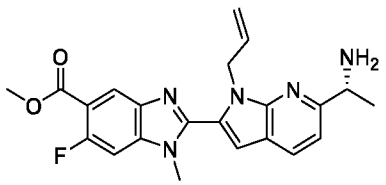
I-107o

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил-1,1-d2)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107p). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, с** использованием **I-141c и** 1,1-дидейтериопент-4-ен-1-ола (реакция Мицунобу, см. стадию 1 методики 27). ЭР/МС: *m/z* 464,3 $[M+H]^+$.



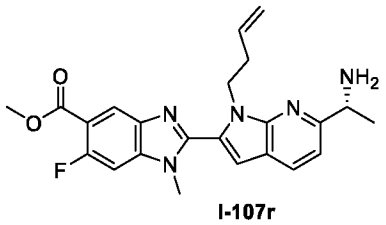
I-107p

метил (R)-2-(1-аллил-6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107q). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-1071, с** использованием аллилбромида. ЭР/МС: *m/z* 408,2 $[M+H]^+$.



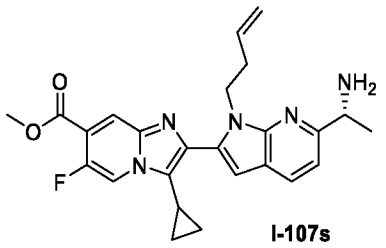
I-107q

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(бут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107r). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-1071, с** использованием 4-бромбут-1-ена. ЭР/МС: *m/z* 422,2 $[M+H]^+$.



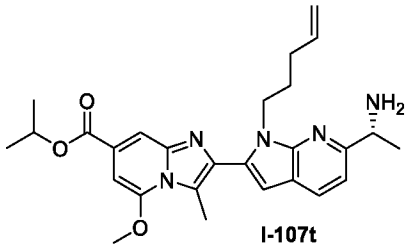
I-107r

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(бут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропил-6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (I-107s). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, с** использованием **I-136c**. ЭР/МС: *m/z* 448,3 $[M+H]^+$.



I-107s

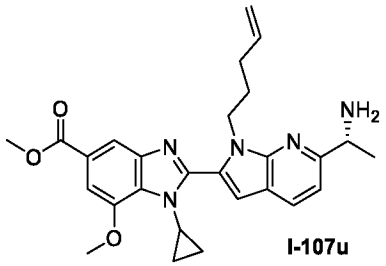
изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (I-107t). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, с** использованием **I-100**. ЭР/МС: *m/z* 476,3 $[M+H]^+$.



I-107t

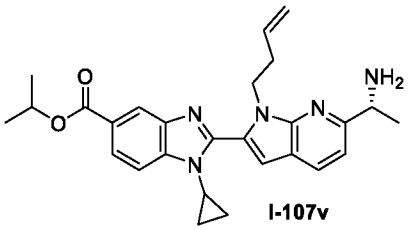
метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107u). Получали

в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a,** с использованием **I-101b**. ЭР/МС: *m/z* 474,3 $[M+H]^+$.



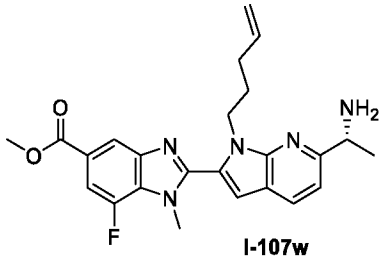
I-107u

изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(бут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107v). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107d, c** использованием **I-104c**. ЭР/МС: *m/z* 458,3 $[M+H]^+$.



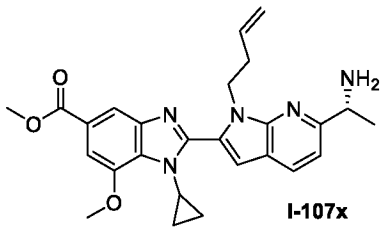
I-107v

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107w). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-143j**. ЭР/МС: *m/z* 436,3 $[M+H]^+$.



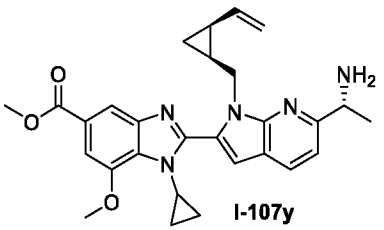
I-107w

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(бут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107x). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a,** с использованием **I-141i**. ЭР/МС: *m/z* 460,3 $[M+H]^+$.



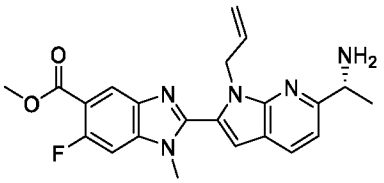
I-107x

метил 2-(6-((R)-1-аминоэтил)-1-(((1S,2S)-2-винилциклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107y). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-143i** и **I-18** (реакция Мицунобу, см. стадию 1 методики 27). ЭР/МС: *m/z* 486,3 $[M+H]^+$.



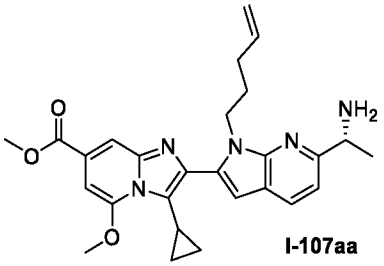
I-107y

метил (R)-2-(1-аллил-6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107z). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-1071, c** использованием аллилбромида. ЭР/МС: *m/z* 408,2 $[M+H]^+$.



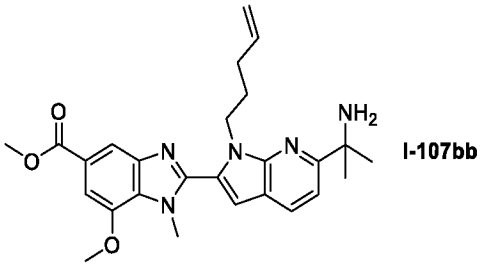
I-107z

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропил-5-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (I-107aa). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a,** с использованием **I-141i**. ЭР/МС: *m/z* 474,3 $[M+H]^+$.



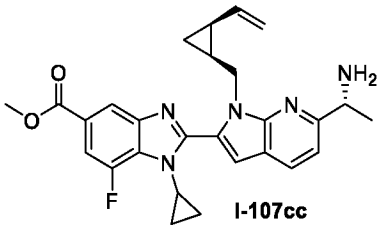
I-107aa

метил 2-(6-(2-аминопропан-2-ил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107bb). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a,** **c** использованием **I-141k**. ЭР/МС: *m/z* 461,9 $[M+H]^+$.



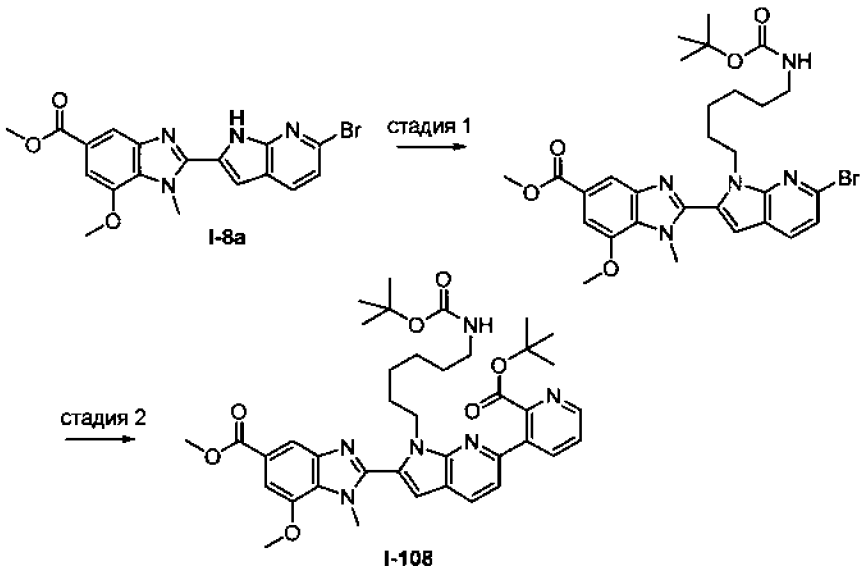
I-107bb

метил 2-(6-((R)-1-аминоэтил)-1-(((1S,2S)-2-винилциклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-107cc). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-107a, c** использованием **I-141c** и **I-18** (реакция Мицунобу, см. стадию 1 методики 27). ЭР/МС: *m/z* 474,3 $[M+H]^+$.



I-107cc

<u>Получение метил 2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-(2-(трет-бутоксикарбонил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-108):</u>



I-8a

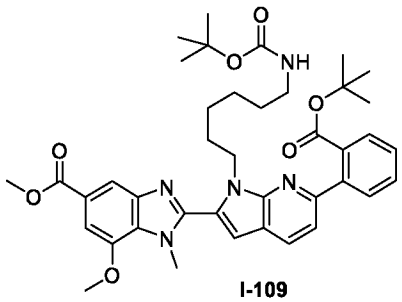
I-108

Стадия 1. К смеси метил 2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-8a**, 250 мг, 0,60 мМоль), трет-бутил N-(6-бромгексил)карбамата (202 мг, 0,72 мМоль) и карбоната цезия (588 мг, 1,8 мМоль) добавляли 2,5 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем нагревали до 60 °C в течение 1 часа. После охлаждения до

температуры окружающей среды смесь выливали в EtOAc и промывали водой, затем солевым раствором. Органическую фазу концентрировали, адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексан) с получением метил 2-(6-бром-1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 614,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору метил 2-(6-бром-1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (174 мг, 0,28 мМоль) в диоксане (2 мл) добавляли трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилат (173 мг, 0,57 мМоль), дихлор 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметан (23 мг, 0.03 мМоль) и водный карбонат натрия (0,28 мл 2 М раствора, 0,57 мМоль). Через смесь барботировали N_2 и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов. После прекращения нагревания реакционную смесь фильтровали через слой целита и адсорбировали на Isolute. Очистка хроматографией на силикагеле (элюент: 3:1 EtOAc/EtOH с 0,25% триэтиламином в гептане) позволила получить метил 2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-(2-(трет-бутоксикарбонил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 713,4 $[M+H]^+$.

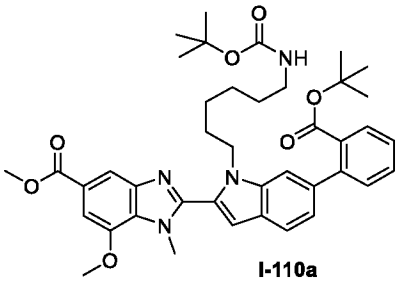
метил 2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-(2-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-109). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-108,** с использованием трет-бутил 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата вместо трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 712,4 $[M+H]^+$.



I-109

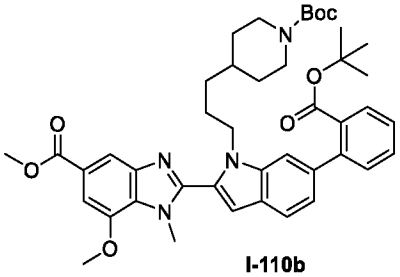
метил 2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-(2-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-110a). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-108, с** использованием **I-8b** вместо **I-8a** и трет-бутил 2-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата вместо трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 711,4 $[M+H]^+$.



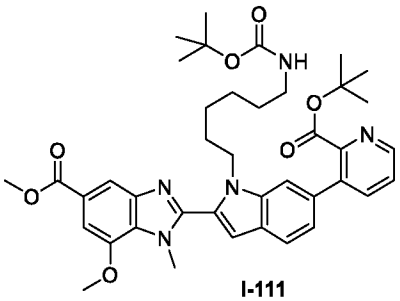
I-110a

метил 2-(6-(2-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-1-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-110b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-110a,** с использованием трет-бутил 4-(3-бромпропил)пиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил N-(6-бромгексил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 737,4 $[M+H]^+$.



I-110b

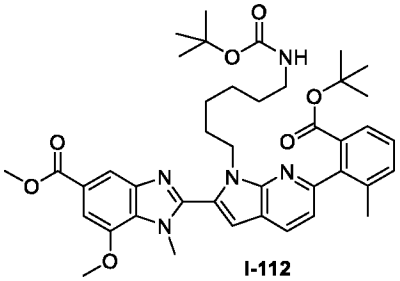
метил 2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-(2-(трет-бутоксикарбонил)пиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-111). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-108, с** использованием **I-8b** вместо **I-8a**. ЭР/МС: *m/z* 712,4 $[M+H]^+$.



I-111

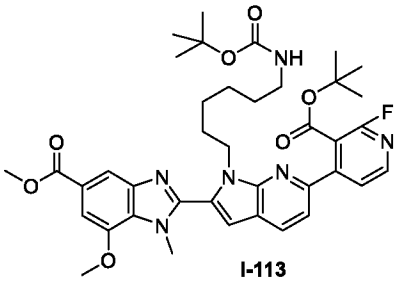
метил 2-(6-(2-(трет-бутоксикарбонил)-6-метилфенил)-1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-112). Получали в соответствии

с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-108, c** использованием трет-бутил 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (синтезированного за одну химическую стадию из трет-бутил 2-иод-3-метилбензоат) вместо трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 726,4 $[M+H]^+$.



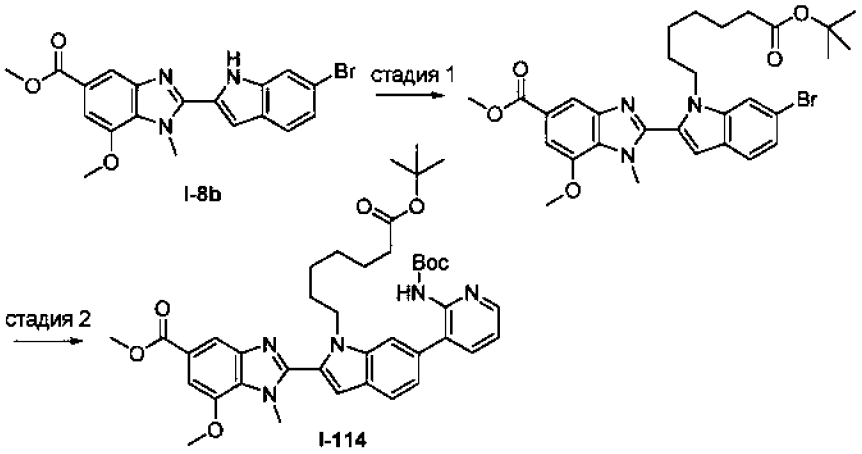
I-112

метил 2-(6-(3-(трет-бутоксикарбонил)-2-фторпиридин-4-ил)-1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-113). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-108, c** использованием трет-бутил 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотината (синтезированного за две химические стадии, начиная с 2-фтор-4-иодникотиновой кислоты) вместо трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 731,3 $[M+H]^+$.



I-113

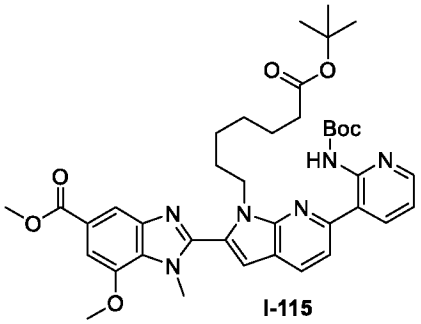
Получение метил 2-(1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-114):



Стадия 1. Согласно стадии 1 **I-108** с использованием **I-8b** (500 мг, 1,2 мМоль) и трет-бутил 7-бромгептаноат (384 мг, 1.45 мМоль) и путем нагревания до 60 °C в течение 2 часов. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле позволила получить метил 2-(6-бром-1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 598,2 $[M+H]^+$.

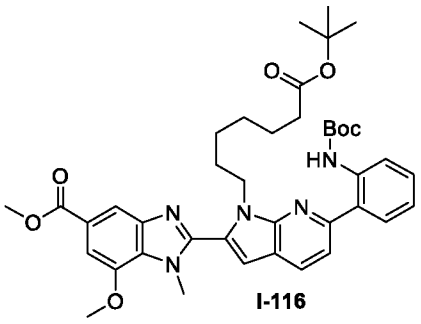
Стадия 2. Согласно стадии 2 **I-108** с использованием метил 2-(6-бром-1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (120 мг, 0,20 мМоль) и трет-бутил N-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]карбамат (84 мг, 0,26 мМоль) и путем перемешивания при 100 °C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь выливали в EtOAc и промывали водой, водн. $NaHCO_3$, затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, а затем использовали на следующей стадии (методика 15) без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 712,3 $[M+H]^+$. Примечание: метил 2-(6-(2-аминопиридин-3-ил)-1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (ЭР/МС: *m/z* 612,3 $[M+H]^+$) также наблюдался в неочищенной смеси.

метил 2-(1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-115). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-114, с** использованием **I-8a** вместо **I-8b**. ЭР/МС: *m/z* 613,1 $[(M\text{-Boc})+H]^+$.



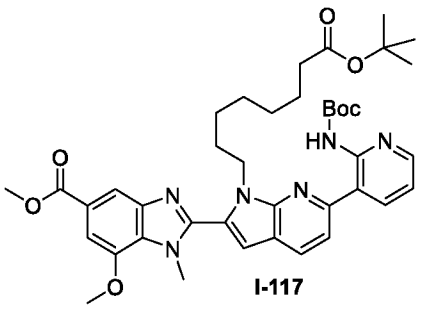
I-115

метил 2-(1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-116). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-115, с** использованием трет-бутил (2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамата вместо трет-бутил N-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 712,4 $[M+H]^+$.



I-116

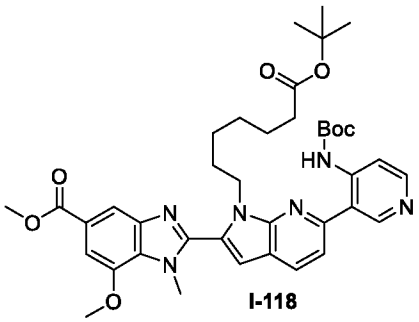
метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-117). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-115, с** использованием трет-бутил 8-бромоктаноата вместо трет-бутил 7-бромгептаноата. ЭР/МС: *m/z* 627,3 [(M-Boc)+H]$^+$.



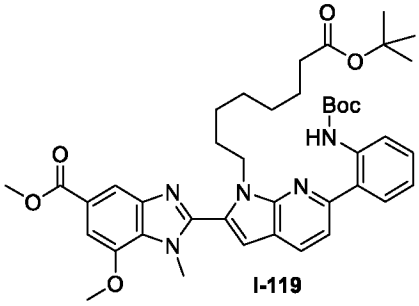
I-117

метил 2-(1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-6-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-

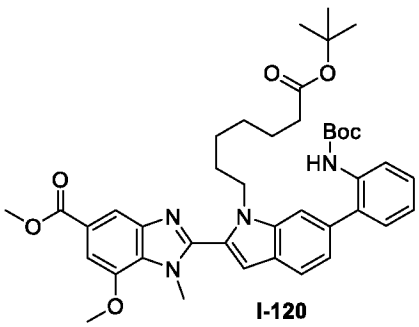
1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-118). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-115, с** использованием трет-бутил (3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-4-ил)карбамата вместо трет-бутил N-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 713,4 $[M+H]^+$.



метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-119). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-116, с** использованием трет-бутил 8-бромоктаноата вместо трет-бутил 7-бромгептаноата. ЭР/МС: *m/z* 726,4 $[M+H]^+$.

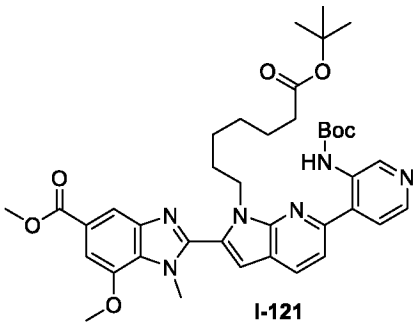


метил 2-(1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-120). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-114, с** использованием трет-бутил (2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамата вместо трет-бутил N-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 711,4 $[M+H]^+$.



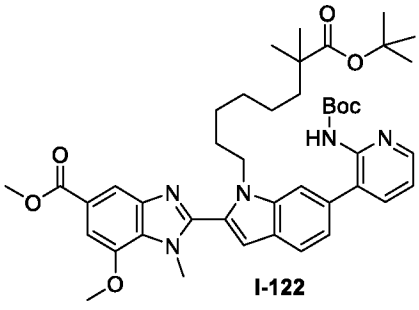
I-120

метил 2-(1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-121). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-115, c** использованием трет-бутил (2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамата вместо трет-бутил N-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 713,4 $[M+H]^+$.



I-121

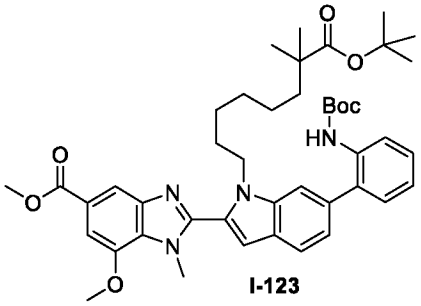
метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-7,7-диметил-8-оксооктил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-122). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-114, c** использованием трет-бутил 8-бром-2,2-диметилоктаноата (**L4a**) вместо трет-бутил 7-бромгептаноата. ЭР/МС: *m/z* 654,1 [(M-Boc)+H]$^+$.



I-122

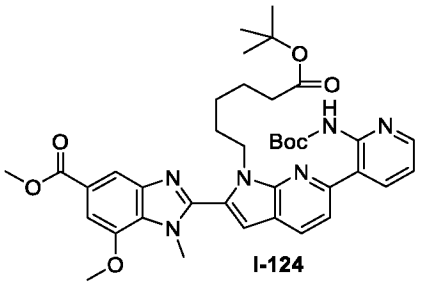
метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-7,7-диметил-8-оксооктил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-

бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-123). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-120 c** использованием трет-бутил 8-бром-2,2-диметилоктаноата (**L4a**) вместо трет-бутил 7-бромгептаноата. ЭР/МС: *m/z* 753,4 $[M+H]^+$.



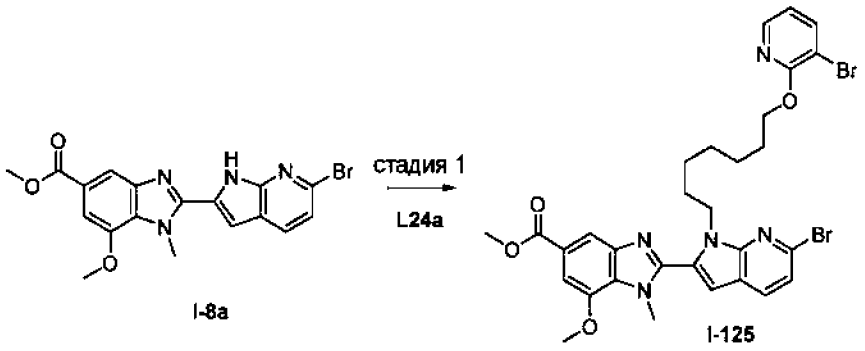
I-123

метил 2-(1-(6-(трет-бутокси)-6-оксогексил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-124). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-115, c** использованием трет-бутил 6-бромгексаноата вместо трет-бутил 7-бромгептаноата. ЭР/МС: *m/z* 599,3 [(M-Boc)+H]$^+$.



I-124

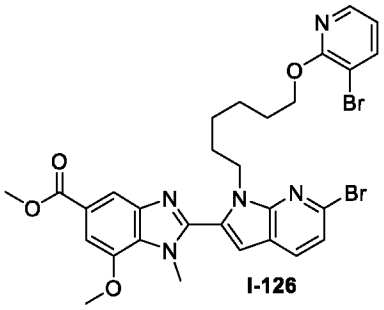
Получение метил 2-(6-бром-1-(7-((3-бромпиридин-2-ил)окси)гептил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-125):



I-8a I-125

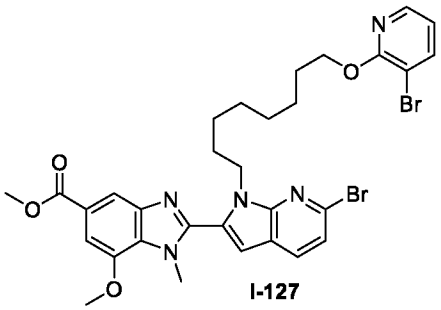
Стадия 1. Согласно стадии 1 **I-108** с использованием 3-бром-2-(7-бромгептокси)пиридина (**L24a**, 122 мг, 0,35 мМоль). Очистка колоночной хроматографией на силикагеле позволила получить метил 2-(6-бром-1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 686,1$[M+H]^+$.

метил 2-(6-бром-1-(6-((3-бромпиридин-2-ил)окси)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-126). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-125,** **с** использованием **L24b** вместо **L24a**. ЭР/МС: *m/z* 672,1 $[M+H]^+$.



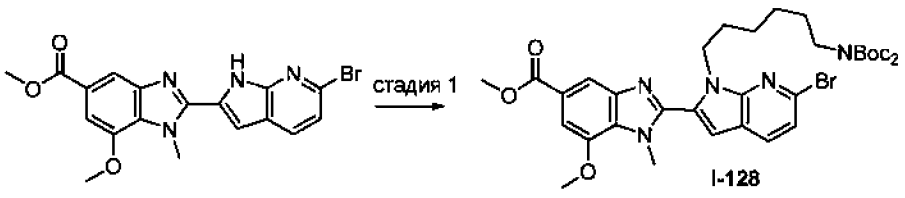
I-126

метил 2-(6-бром-1-(8-((3-бромпиридин-2-ил)окси)октил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-127). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-125,** **с** использованием **L24c** вместо **L24a**. ЭР/МС: *m/z* 700,1 $[M+H]^+$.



I-127

<u>Получение метил 2-[1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]-6-бром-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимдазол-5-карбоксилата (I-128):</u>

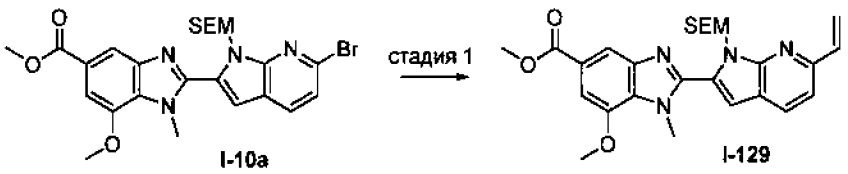


I-128

Стадия 1. Метил 2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (102 мг, 0,247 мМоль) и ди(*трет*-бутил) 6-бромгексилкарбонат (140 мг, 0,37 мМоль) загружали в сосуд и растворяли в ДМФ (1 мл), и добавляли Cs_2CO_3 (241 мг, 0,74 мМоль). Сосуд закрывали герметично и смесь нагревали до 60 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали EtOAc и водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали

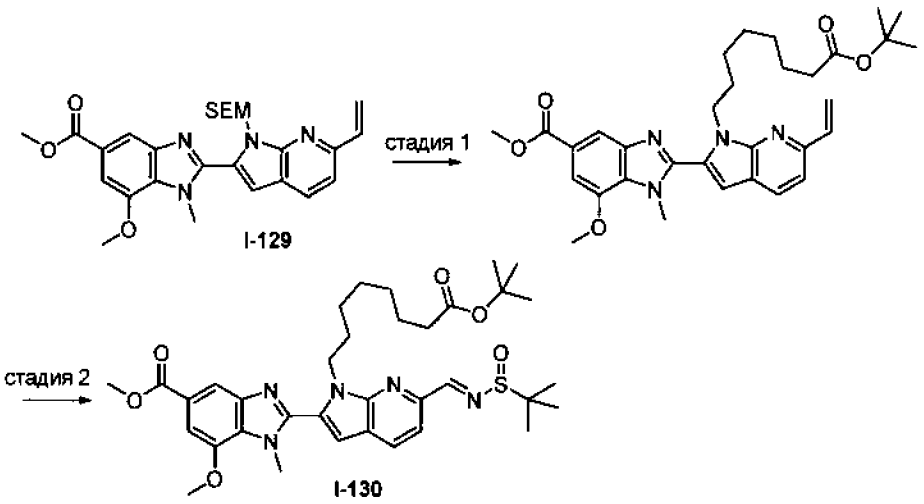
и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 0-15%) с получением метил 2-[1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]-6-бром-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимдазол-5-карбоксилата.

Получение метил 7-метокси-1-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-129)



Стадия 1. Смесь метил 2-[6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (1000 мг, 1,83 мМоль), винилтрифторбората калия (614 мг, 4,58 мМоль) и дихлор 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметана (75 мг, 0,0917 мМоль) в изопропаноле (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-35% этилацетат в гексане) с получением метил 7-метокси-1-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 492,9 $[M+H]^+$.

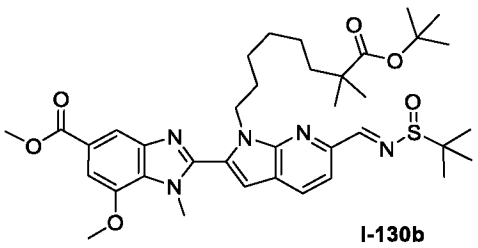
Получение метил (E)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-130)



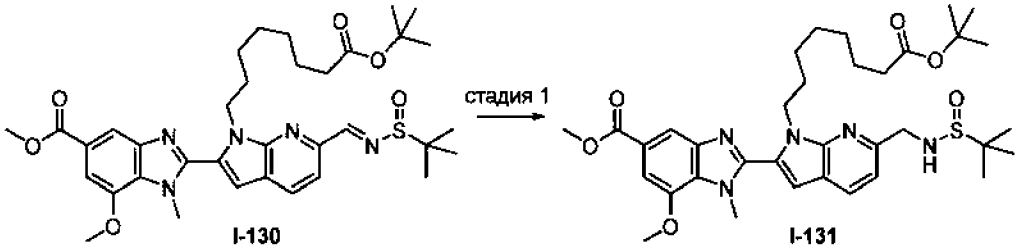
Стадия 1. Метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадией 3 методики 20. ЭР/МС: *m/z* 561,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Метил (E)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадией 4 методики 20. ЭР/МС: *m/z* 666,0 $[M+H]^+$.

Получение метил (E)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-7,7-диметил-8-оксооктил)-6-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-130b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-130, с** использованием **L4a** вместо **L1a**. ЭР/МС: *m/z* 694,2 $[M+H]^+$.

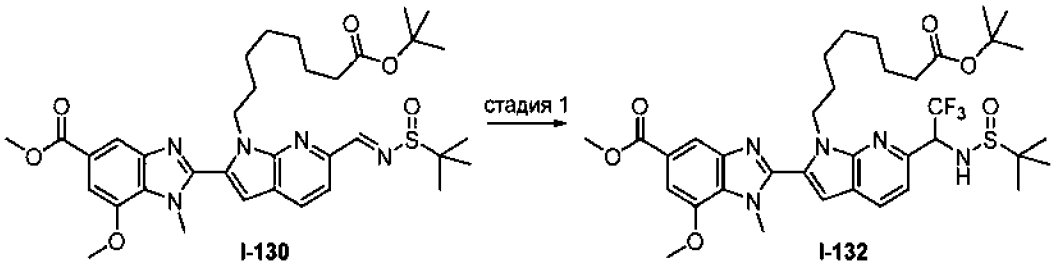


Получение метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(((трет-бутилсульфинил)амино)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-131)



Стадия 1. К охлажденному раствору метил (E)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (60 мг, 0,090 мМоль) в метаноле (1 мл) при -40 °C добавляли боргидрид натрия (4 мг, 0,106 мМоль). Через 90 минут добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (4 мг, 0,106 мМоль). После нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение ночи добавляли боргидрид натрия (4 мг, 0,106 мМоль). Через один час реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(((трет-бутилсульфинил)амино)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата, который использовали без очистки. ЭР/МС: *m/z* 668,0 $[M+H]^+$.

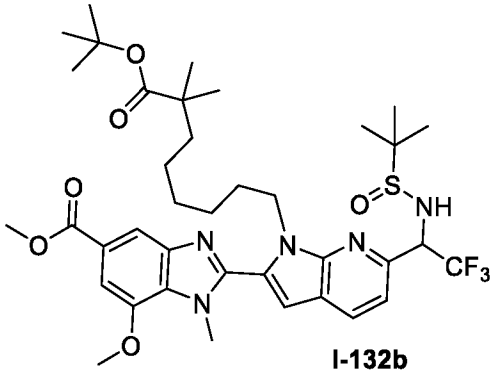
Получение метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-132)



Стадия 1. Триметил(трифторметил)силан (0,18 мл, 1,22 мМоль) добавляли к смеси метил 2-[1-(8-трет-бутокси-8-оксо-октил)-6-[(E)-трет-бутилсульфинилиминометил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (450 мг, 0,68 мМоль) и тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликата (640 мг, 1,19 мМоль) в ТГФ (15 мл) при -

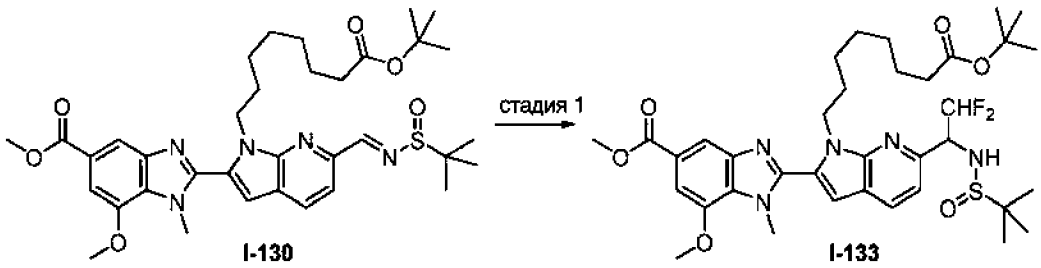
45 °C. Через четыре часа, добавляли дополнительное количество тетрабутиламмония дифтортрифенилсиликата (1277 мг, 2,37 мМоль) и триметил(трифторметил)силана (0,35 мл, 2.37 мМоль) при -45 °C. Через 2 часа реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl(водн.), нагревали до комнатной температуры и разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-100% этилацетат в гексане) с получением метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 736,0 $[M+H]^+$.

метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-7,7-диметил-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-132b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-132, с** использованием **I-130b** вместо **I-130**. ЭР/МС: *m/z* 764,0 $[M+H]^+$.



I-132b

<u>Получение метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-133)</u>

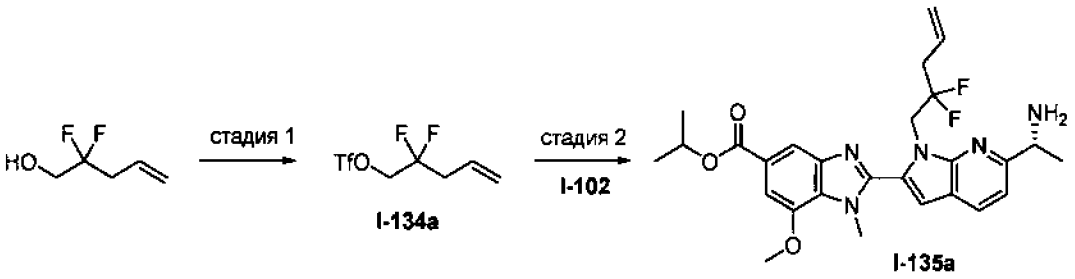


I-130 **I-133**

Стадия 1. Дифторметилтриметилсилан (0,697 мл, 5,11 мМоль) добавляли к раствору метил 2-[1-(8-трет-бутокси-8-оксо-октил)-6-[(E)-трет-

бутилсульфинилиминометил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (425 мг, 0,638 мМоль) в ТГФ (12 мл). Через 72 часа реакционную смесь разводили водой и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетат/гексан) с получением метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-дифторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 718,0 $[M+H]^+$.

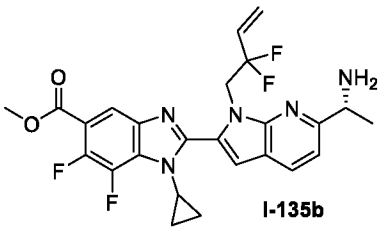
Получение изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-135a):



Стадия 1. Раствор 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола (1,0 г, 8,2 мМоль) в ДХМ (16 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли 2,6-лутидин (1,92 мл, 16,4 мМоль), а затем ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,51 мл, 9 мМоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °C, затем в течение 30 минут при комнатной температуре. Снова охлаждали до 0 °C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония. После обработки органические слои осторожно выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (пентан/диэтиловый эфир 0-5%) с получением 2,2-дифторпент-4-ен-1-ил трифторметансульфоната. Аналитические данные соответствуют данным, представленным в литературе: Kendrick, D. A.; Danzin, C.; Kolb, M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 170-173.

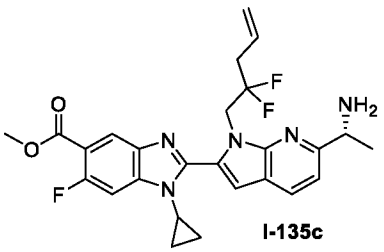
Стадия 2. Изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадий 1-2 **I-107a,** с использованием 2,2-дифторпент-4-ен-1-ил трифторметансульфоната (**I-134a**) вместо 5-бромпент-1-ена. ЭР/МС: *m/z* 511,9 $[M+H]^+$.

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a, c** использованием **I-141a** вместо **I-102** и с использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ола вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 502,1 $[M+H]^+$.



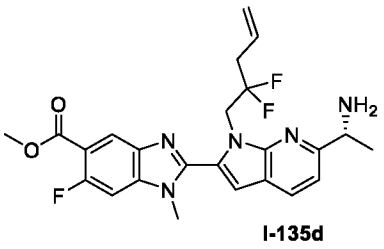
I-135b

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a, c** использованием **I-141b** вместо **I-102**. ЭР/МС: *m/z* 497,3 $[M+H]^+$.



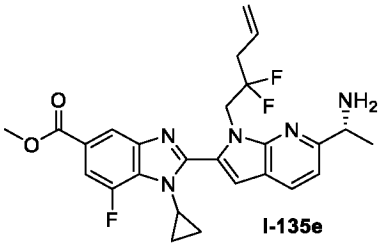
I-135c

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a, c** использованием **I-143b** вместо **I-102**. ЭР/МС: *m/z* 472,3 $[M+H]^+$.



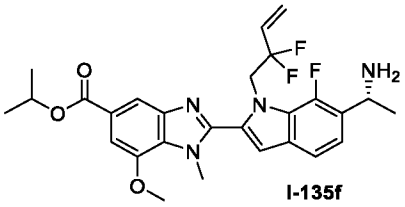
I-135d

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a, c** использованием **I-141c** вместо **I-102**. ЭР/МС: *m/z* 498,0 $[M+H]^+$.



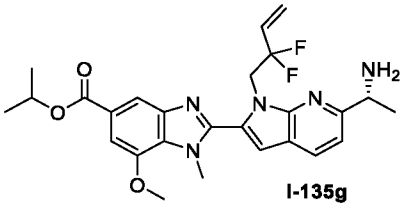
I-135e

изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-7-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a,** **с** использованием **I-146a** вместо **I-102** и с использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ол вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 516,15 $[M+H]^+$.



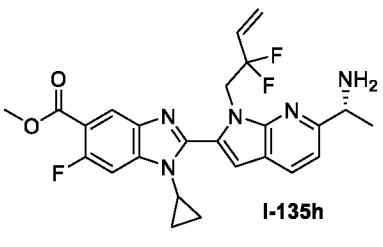
I-135f

изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a,** **с** использованием с использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ол вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 498,43 $[M+H]^+$.



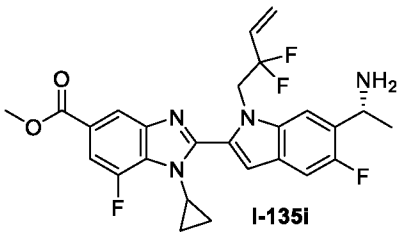
I-135g

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a,** **с** использованием **1-141b** и 2,2-дифторбут-3-ен-1-ол вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 483,90 $[M+H]^+$.



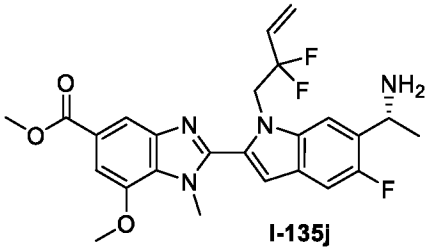
I-135h

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a, с** использованием **1-149b** и 2,2-дифторбут-3-ен-1-ол вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 501,03 $[M+H]^+$.



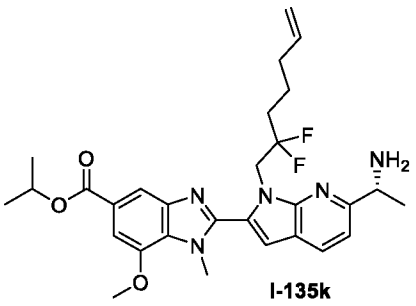
I-135i

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a, с** использованием **1-149a** и 2,2-дифторбут-3-ен-1-ола вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 487,03 $[M+H]^+$.



I-135j

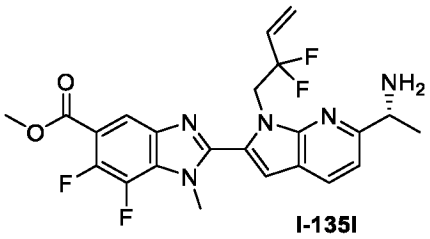
изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторгепт-6-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135k). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a, с** использованием 2,2-дифторокт-7-ен-1-ил трифторметансульфоната. ЭР/МС: *m/z* 540,4 $[M+H]^+$.



I-135k

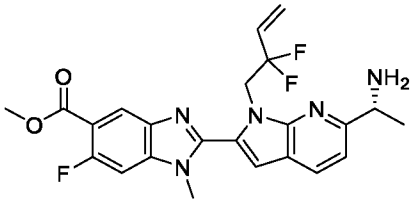
метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135l). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a,**

с использованием **I-143i** вместо **I-102** и с использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ола вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 476,2 $[M+H]^+$.



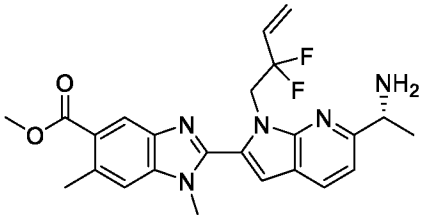
I-135l

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135m). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a,** **с** использованием **I-143b** вместо **I-102** и с использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ола вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 458,3 $[M+H]^+$.



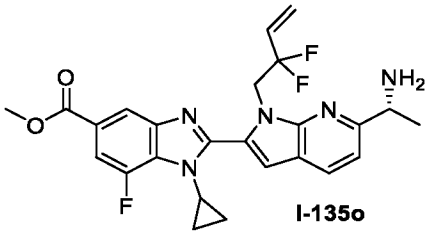
I-135m

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135n). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a,** **с** использованием **I-143h** вместо **I-102** и с использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ола вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 454,3 $[M+H]^+$.



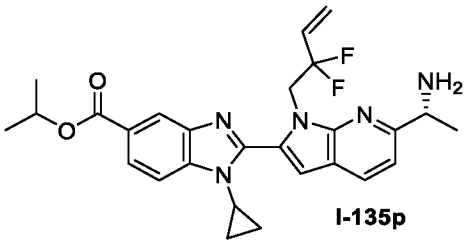
I-135n

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135o). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a,** **с** использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ола вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола и **I-141c**. ЭР/МС: *m/z* 484,2 $[M+H]^+$.



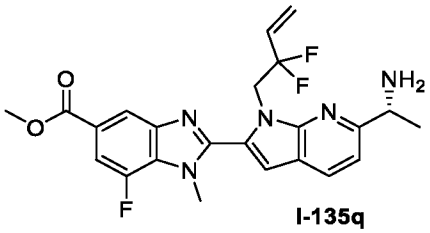
I-135o

изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135p). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135b,** начиная с **I-104c**. ЭР/МС: *m/z* 494,3 $[M+H]^+$.



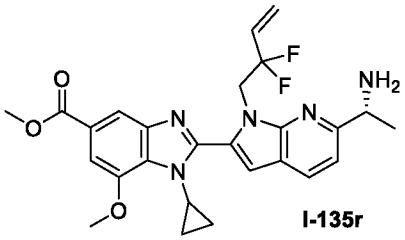
I-135p

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135q). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-135a, с** использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ола вместо 2,2-дифторпент-4-ен-1-ола и **I-141j**. ЭР/МС: *m/z* 458,2 $[M+H]^+$.



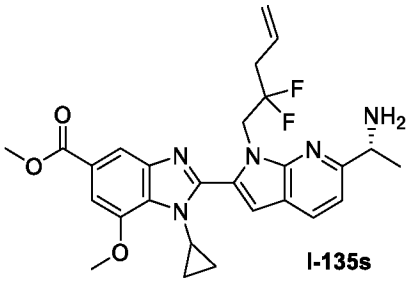
I-135q

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135r). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием **I-141i**. ЭР/МС: *m/z* 496,3 $[M+H]^+$.



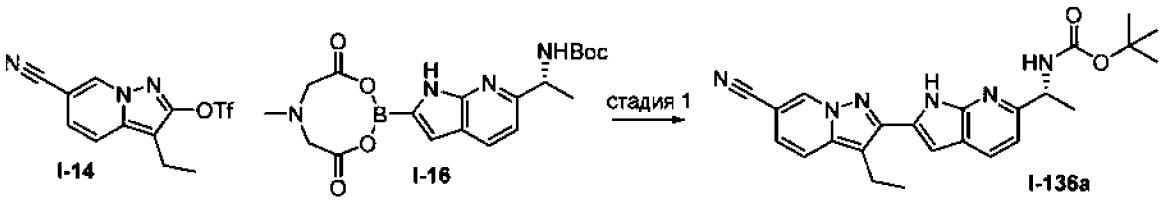
I-135r

метил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-135s). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием **I-141i**. ЭР/МС: *m/z* 510,3 $[M+H]^+$.



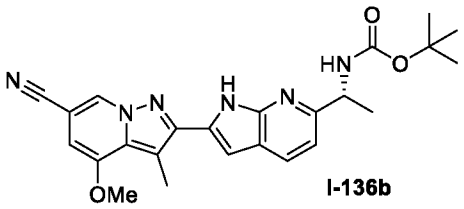
I-135s

Получение трет-бутил (R)-(1-(2-(6-циано-3-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (I-136a)



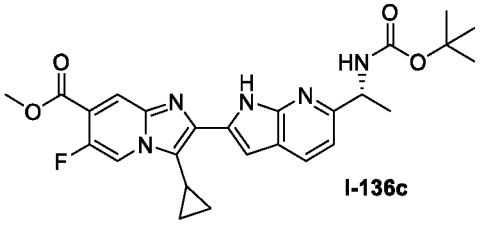
Стадия 1. Смесь 6-циано-3-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил трифторметансульфоната (**I-14**, 85 мг, 0,266 мМоль), трет-бутил (R)-(1-(2-(6-метил-4,8-диоксо-1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (**I-16**, 221 мг, 0,532 мМоль), бис(трифенилфосфин) палладия (II) дихлорида 23.1 мг, 0.032 мМоль) и карбоната натрия (227 мг, 2.16 мМоль) в диоксане (3,9 мл) и воде (0,75 мл) нагревали при 100 °C в атмосфере аргона. Через 2,5 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-55% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил (R)-(1-(2-(6-циано-3-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 431,4 $[M+H]^+$.

трет-бутил (R)-(1-(2-(6-циано-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамат (I-136b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-136a,** с использованием **I-15** вместо **I-14**. ЭР/МС: *m/z* 447,2 $[M+H]^+$.



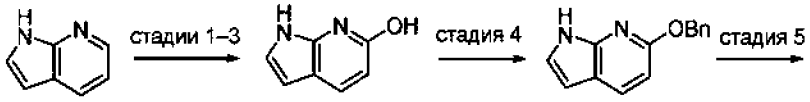
I-136b

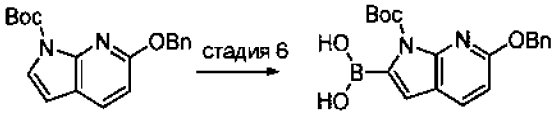
метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-циклопропил-6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (I-136c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-136a,** с использованием **I-5c** вместо **I-14**. ЭР/МС: *m/z* 494,3 $[M+H]^+$.



I-136c

<u>Получение (6-(бензилокси)-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бороновой кислоты (I-137)</u>





I-137

Стадия 1. К раствору 1H-пирроло[2,3-b]пиридина (150 г, 1,27 моль) в этилацетате (1500 мл) при 0 °C добавляли раствор 85% *m*-CPBA (335 г, 1,65 моль) в этилацетате (1500 мл) в течение 1,5 ч. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После охлаждения до 0 °C полученную суспензию фильтровали, а твердое вещество промывали этилацетатом (3 x 50 мл). Твердое вещество добавляли к 30% раствору карбоната калия (200 мл) и эту смесь перемешивали в течение 2 часов при 0 °C. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (2 x 30 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного 1H-пирроло[2,3-b]пиридин 7-оксида.

Стадия 2. Неочищенный 1H-пирроло[2,3-b]пиридин 7-оксид (150 г, 670,9 мМоль, чистота около 60%) в ангидриде уксусной кислоты (450 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 12 часов. Смесь охлаждали, концентрировали до половины объема, разводили ДХМ (500 мл), промывали водой (2 x 100 мл), сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 1-ацетил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-илацетата.

Стадия 3. Смесь неочищенного 1-ацетил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-илацетата (150 г, 412 мМоль, чистота 60%) и карбоната калия (250 г, 1810 мМоль) в метаноле/воде (1:1, 2600 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали до половины объема и экстрагировали хлороформом (6 x 300 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ=1:10) с получением 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО) δ 11,09 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,18 – 6,89 (м, 1H), 6,41 – 6,18 (м, 2H).

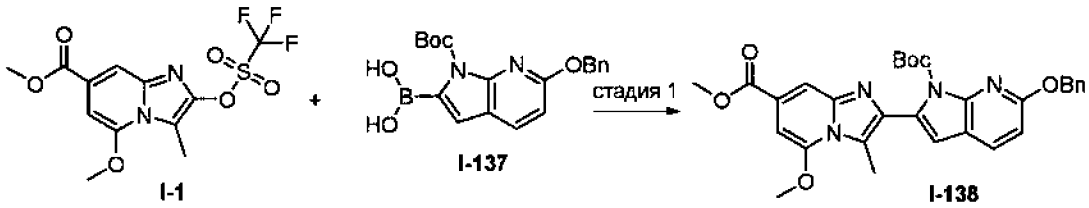
Стадия 4. Смесь 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ола (60 г, 447 мМоль), карбоната калия (250 г, 1809 мМоль) и бензилбромида (76 г, 447 мМоль) в ацетоне (1500 мл) перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (3:1 петролейный эфир : этилацетат) с получением 6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина. ^{1}H ЯМР: (400 мгц, ДМСО) δ 11,43 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,2 Гц, 0H), 7,45 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,39 – 7,26 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,56 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,34 (с, 2H).

Стадия 5. Смесь 6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (70 г, 310 мМоль), триэтиламина (34,7 г, 343 мМоль), DMAP (2,29 г, 18.7 мМоль) и ди-трет-бутил дикарбоната (74,85 г, 343 мМоль) в ДХМ (1000 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (3:1 петролейный эфир : этилацетат) с получением трет-бутил 6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР: ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО) δ 7,90 (т, *J* = 22,5 Гц, 1H), 7,61 – 7,44 (м, 3H), 7,42 – 7,20 (м, 3H), 6,75 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,57 (дд, *J* = 21,0, 19,9 Гц, 1H), 5,38 (д, *J* = 37,9 Гц, 2H), 1,60 (с, 9H).

Стадия 6. К раствору трет-бутил 6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (60 г, 185 мМоль) и триизопропилбората (76,5 г, 407 мМоль) в ТГФ (600 мл) в атмосфере N_2 при -78 °C по каплям добавляли LDA (2 М в ТГФ, 123 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили 600 мл 1 М фосфатного буфера с pH ~7. Реакционную смесь разводили EtOAc и фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над

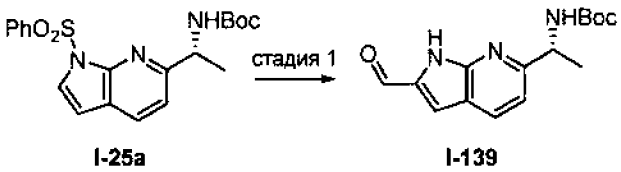
Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1:1 петролейный эфир : этилацетат) с получением трет-бутил 6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 368,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 мгц, ДМСО) δ 8,13 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,4 Гц, 0H), 7,50 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 6,71 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 1,58 (с, 5H).

Получение метил 2-(6-(бензилокси)-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (I-138)



Стадия 1. Раствор метил 5-метокси-3-метил-2-(трифторметилсульфонилокси)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (**I-1**, 0,5 г, 1,36 мМоль) и (6-бензилокси-1-трет-бутоксикарбонил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бороновой кислоты (**I-137**, 0,65 г, 1,76 мМоль), карбоната цезия (1,11 г, 3,39 мМоль) и Jackiephos (0.05 г, 0.04 мМоль) в MeTHF (5 мл) и воде (0,5 мл) продували аргоном. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Водный слой удаляли и органический слой промывали водой, сушили с использованием Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием EtOAc в гексане с получением метил 2-(6-(бензилокси)-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 543,2 $[M+H]^+$.

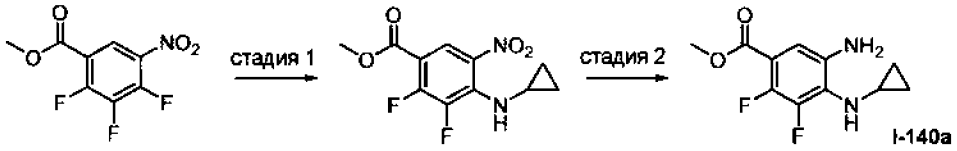
Получение трет-бутил (R)-(1-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (I-139)



Стадия 1. Раствор s-BuLi в циклогексане (1.4 M, 24.9 мл, 34.9 мМоль) по каплям добавляли к охлажденному раствору трет-бутил N-[(1R)-1-[1-(бензолсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этил]карбамата (промежуточное соединение, описанное в синтезе **I-16**) (4,0 г, 10.0 мМоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °C. Через 2 часа по каплям добавляли N,N-диметилформамид (5.3 мл, 7,1 мМоль).

Реакционную смесь перемешивали при -78 °C. Через два часа реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-35% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил (R)-(1-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,45 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,17 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,83 – 4,61 (м, 1H), 1,38 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 1,37 (с, 9H).

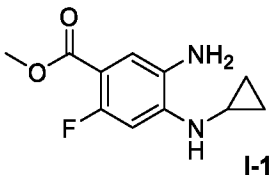
Получение метил 5-амино-4-(циклопропиламино)-2,3-дифторбензоата (I-140a)



Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную мешалкой, загружали метил 2,3,4-трифтор-5-нитробензоат (1,18 г, 5 мМоль) и ТГФ (20 мл). Раствор охлаждали до -78 °C и добавляли основание Хюнига (1,3 мл, 7,5 мМоль), а затем по каплям добавляли циклопропиламин (346 мкл, 5 мМоль). Оставшуюся смесь перемешивали при -78 °C (баня ацетон/сухой лед) в течение 30 минут, затем при -46 °C (баня ацетонитрил/сухой лед) в течение 1 часа. Затем медленно нагревали до 0 °C в течение 1 часа и гасили водой. После обычной обработки (EtOAc, вода) остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 0-10%) с получением метил 4-(циклопропиламино)-2,3-дифтор-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 270,8 $[M+H]^+$.

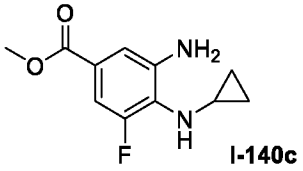
Стадия 2. Метил 4-(циклопропиламино)-2,3-дифтор-5-нитробензоат (272 мг, 1 мМоль) загружали в сосуд и добавляли (1% Pt)/(2% V) на угле (Strem Chemical 78-1536) (55 мг), с последующим добавлением этилацетата (3 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 минут, а затем помещали в атмосферу водорода в течение 12 часов после чего анализ ЖХМС показал полное превращение исходного материала. Фильтрация и выпаривание позволили получить неочищенный метил 5-амино-4-(циклопропиламино)-2,3-дифторбензоат, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 243,1 $[M+H]^+$.

метил 5-амино-4-(циклопропиламино)-2-фторбензоат (I-140b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a, с** использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 225,1 $[M+H]^+$.



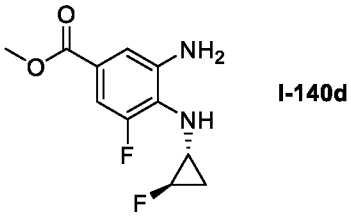
I-140b

метил 3-амино-4-(циклопропиламино)-5-фторбензоат (I-140c). Промежуточное соединение **I-140c** (ЭР/МС: *m/z* 225,05 $[M+H]^+$) получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** начиная с метил 3,4-дифтор-5-нитробензоата, полученного как описано в данном документе: 3,4-дифтор-5-нитро-бензойную кислоту (8,26 г, 40,7 мМоль) растворяли в ДХМ в атмосфере N_2. Оксалилхлорид (3,7 мл, 43,1 мМоль) добавляли в течение 2 мин. Через 3 часа смесь охлаждали до -20 °C и медленно добавляли метанол (2,1 мл), а затем Et_3N (11,3 мл, 81,3 мМоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем ей давали нагреться до комнатной температуры. Еще через 90 мин реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем (5 – 15% EtOAc в гексане) позволила получить метил 3,4-дифтор-5-нитро-бензоат.



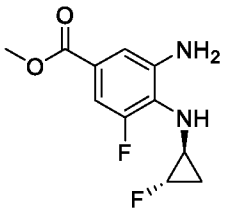
I-140c

метил 3-амино-5-фтор-4-(((1R,2R)-2-фторциклопропил)амино)бензоат (I-140d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c, с** использованием (1R,2R)-2-фторциклопропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 242,96 $[M+H]^+$.



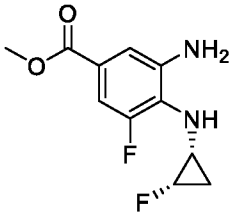
I-140d

метил 3-амино-5-фтор-4-(((1S,2S)-2-фторциклопропил)амино)бензоат (I-140e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c, с** использованием (1S,2S)-2-фторциклопропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 242,96 $[M+H]^+$.



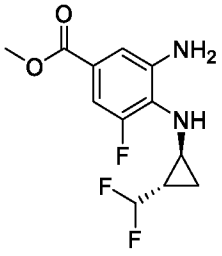
I-140e

метил 3-амино-5-фтор-4-(((1R,2S)-2-фторциклопропил)амино)бензоат (I-140f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c, с** использованием (1R,2S)-2-фторциклопропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 242,96 $[M+H]^+$.



I-140f

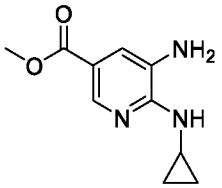
метил (рац)-3-амино-4-(((1S,2S)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-5-фторбензоат (I-140g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c, с** использованием транс-2-(дифторметил)циклопропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 274,98 $[M+H]^+$.



I-140g

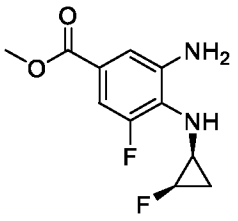
рацемическое

метил 5-амино-6-(циклопропиламино)никотинат (I-140h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a, с** использованием метил 6-фтор-5-нитро-пиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 208,05 $[M+H]^+$.



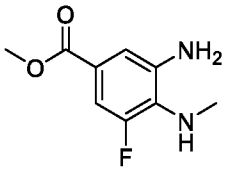
I-140h

метил 3-амино-5-фтор-4-(((1S,2R)-2-фторциклопропил)амино)бензоат (I-140i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c, с** использованием (1S,2R)-2-фторциклопропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 242,96 $[M+H]^+$.



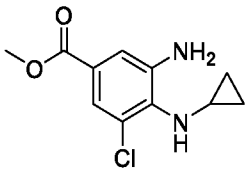
I-140i

метил 3-амино-5-фтор-4-(метиламино)бензоат (I-140j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c,** с использованием метиламина вместо циклопропиламина. ЭР/МС: *m/z* 199,0 $[M+H]^+$.



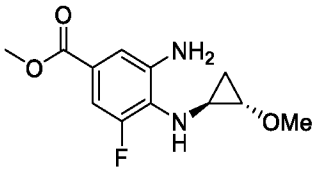
I-140j

метил 3-амино-5-хлор-4-(циклопропиламино)бензоат (I-140k). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием метил 3-хлор-4-фтор-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 241,1 $[M+H]^+$.



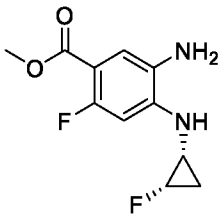
I-140k

метил 3-амино-5-фтор-4-(((1S,2S)-2-метоксициклопропил)амино)бензоат (I-140l). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c,** с использованием (1S,2S)-2-метоксициклопропан-1-амина вместо циклопропиламина. ЭР/МС: *m/z* 254,7 $[M+H]^+$.



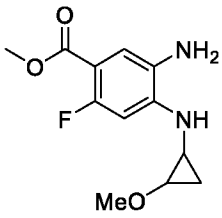
I-140l

метил 5-амино-2-фтор-4-(((1R,2S)-2-фторциклопропил)амино)бензоат (I-140m). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140f, с** использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и (1R,2S)-2-фторциклопропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 243,1 $[M+H]^+$.



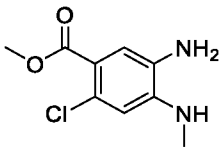
I-140m

метил 5-амино-2-фтор-4-(((1R,2S)-2-фторциклопропил)амино)бензоат (I-140n). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140f, с** использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и гидрохлорида 2-метоксициклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 254,8 $[M+H]^+$.



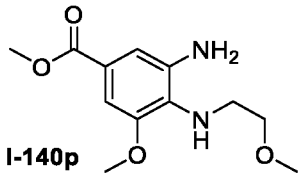
I-140n

метил 5-амино-2-хлор-4-(метиламино)бензоат (I-140o). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140j, с** использованием метил 2-хлор-4-фтор-5-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 215,0 $[M+H]^+$.



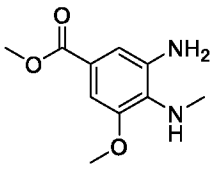
I-140o

метил 3-амино-5-метокси-4-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-140p). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием **I-7k**. ЭР/МС: *m/z* 255,0 $[M+H]^+$.



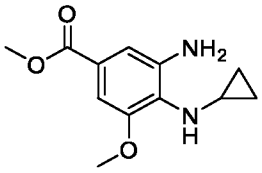
I-140p

метил 3-амино-5-метокси-4-(метиламино)бензоат (I-140q). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием **I-7a**. ЭР/МС: *m/z* 211,04 $[M+H]^+$.



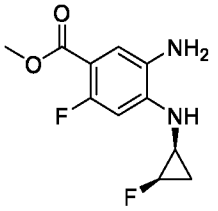
I-140q

метил 3-амино-4-(циклопропиламино)-5-метоксибензоат (I-140r). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием **I-7b**. ЭР/МС: *m/z* 237,2 $[M+H]^+$.



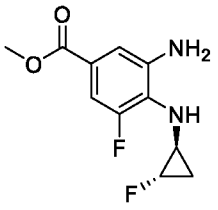
I-140r

метил 5-амино-2-фтор-4-(((1S,2R)-2-фторциклопропил)амино)бензоат (I-140s). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и (1S,2R)-2-фторциклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 243,1 $[M+H]^+$.



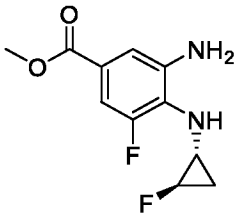
I-140s

метил 3-амино-5-фтор-4-[[(1S,2S)-2-фторциклопропил]амино]бензоат (I-140t). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием метил 3,4-дифтор-5-нитро-бензоата и (1S,2S)-2-фторциклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 243,0 $[M+H]^+$.



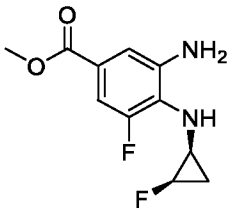
I-140t

метил 3-амино-5-фтор-4-[[(1R,2R)-2-фторциклопропил]амино]бензоат (I-140u). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием метил 3,4-дифтор-5-нитро-бензоата и (1R,2R)-2-фторциклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 243,0 $[M+H]^+$.



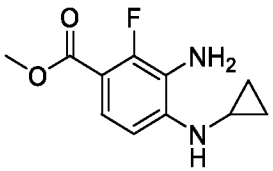
I-140u

метил 3-амино-5-фтор-4-(((1S,2R)-2-фторциклопропил)амино)бензоат (I-140v). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием метил 3,4-дифтор-5-нитро-бензоата и (1S,2R)-2-фторциклопропанамина. ЭР/МС: *m/z* 243,0 $[M+H]^+$.



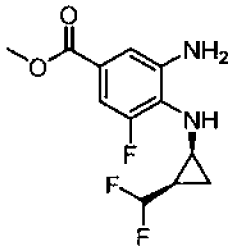
I-140v

метил 3-амино-4-(циклопропиламино)-2-фторбензоат (I-140w). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** **с** использованием метил 2,4-дифтор-3-нитробензоата. ЭР/МС: *m/z* 225,0 $[M+H]^+$.



I-140w

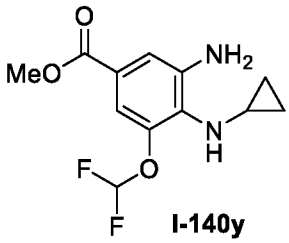
метил 3-амино-4-(((1S,2R)-2-(дифторметил)циклопропил)амино)-5-фторбензоат (I-140x). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140c, с** использованием цис-2-(дифторметил)циклопропан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 274,98 $[M+H]^+$.



I-140x

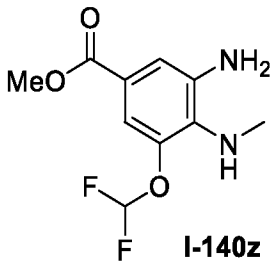
рацемическое

метил 3-амино-4-(циклопропиламино)-5-(дифторметокси)бензоат (I-140y). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием **I-27b**. ЭР/МС: *m/z* 273,9 $[M+H]^+$.



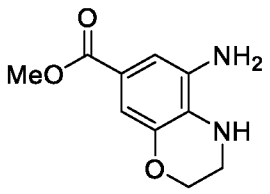
I-140y

метил 3-амино-5-(дифторметокси)-4-(метиламино)бензоат (I-140z). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием **I-27a**. ЭР/МС: *m/z* 246,9 $[M+H]^+$.



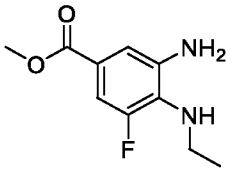
I-140z

метил 5-амино-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилат (I-140aa). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием **I-32**. ЭР/МС: *m/z* 209,1 $[M+H]^+$.



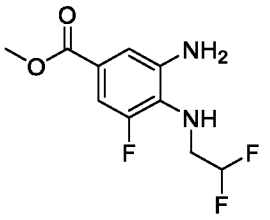
I-140aa

метил 3-амино-4-(этиламино)-5-фторбензоат (I-140dd). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием метил 3,4-дифтор-5-нитро-бензоата и этиламина. ЭР/МС: *m/z* 213,98 $[M+H]^+$.



I-140dd

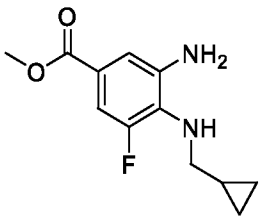
метил 3-амино-4-((2,2-дифторэтил)амино)-5-фторбензоат (I-140ee). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и 2,2-дифторэтан-1-амина. ЭР/МС: *m/z* 250,0 $[M+H]^+$.



I-140ee

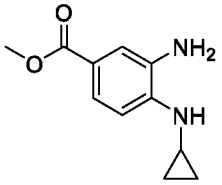
метил 3-амино-4-((циклопропилметил)амино)-5-фторбензоат (I-140ff). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,**

с использованием метил 2,4-дифтор-5-нитробензоата и циклопропилметанамина. ЭР/МС: *m/z* 239,9 $[M+H]^+$.



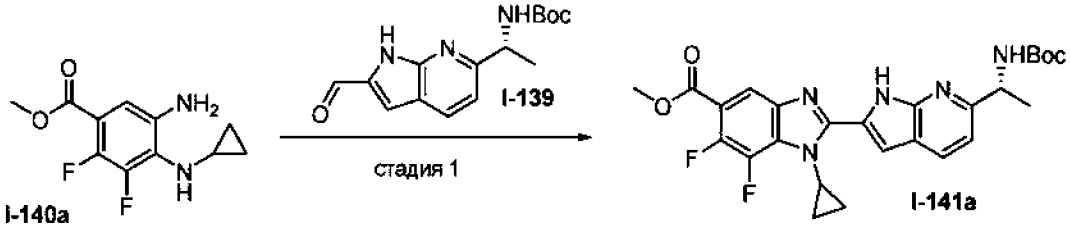
I-140ff

метил 3-амино-4-(циклопропиламино)бензоат (I-140gg). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-140a,** с использованием метил 4-фтор-3-нитробензоата и циклопропиламина. ЭР/МС: *m/z* 208,0 $[M+H]^+$.



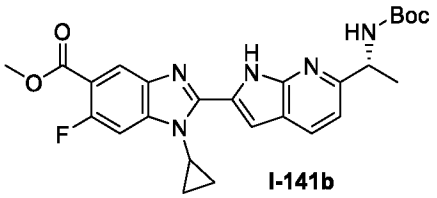
I-140gg

<u>Получение метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-141a)</u>



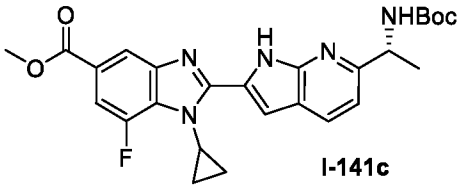
Стадия 1. Метил 5-амино-4-(циклопропиламино)-2,3-дифторбензоат (190 мг, 0,78 мМоль) и трет-бутил (R)-(1-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамат (227 мг, 0,78 мМоль) загружали в сосуд, оснащенный мешалкой и добавляли уксусную кислоту (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 часов. Уксусную кислоту удаляли в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc в ДХМ) с получением метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6,7-дифтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: 511,9 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,41 (шир. с, 1H), 8,08 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98– 7,95 (м, 1H), 7,38 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,85 – 4,66 (м, 1H), 4,06 – 4,00 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,31 – 1,25 (м, 2H), 1,04 – 0,96 (м, 2H).

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a, с** использованием **I-140b** вместо **I-140a**. ЭР/МС: *m/z* 461,9 $[M+H]^+$.



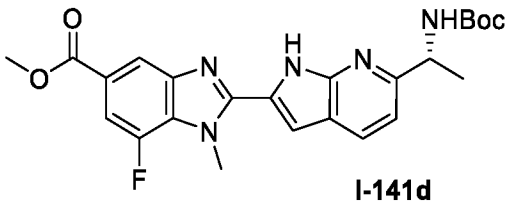
I-141b

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием метил 3-амино-4-(циклопропиламино)-5-фторбензоата (**I-140c**) **и I-139**. ЭР/МС: *m/z* 493,94 $[M+H]^+$.



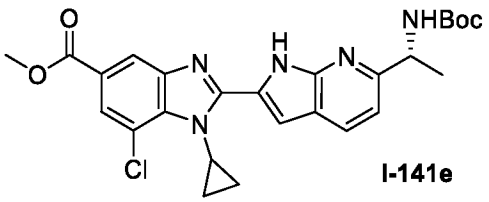
I-141c

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием **I-140j и I-139**. ЭР/МС: *m/z* 467,96 $[M+H]^+$.



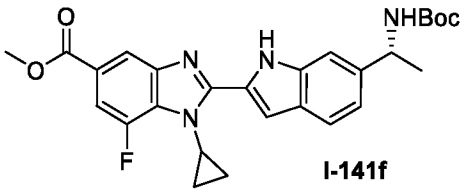
I-141d

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-хлор-1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием **I-140k и I-139**. ЭР/МС: *m/z* 509,84 $[M+H]^+$.



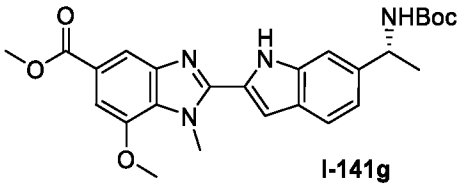
I-141e

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-индол-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием метил 3-амино-4-(циклопропиламино)-5-фторбензоата (**I-140c**) **и I-148a**. ЭР/МС: *m/z* 493,03 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 11,98 (с, 1H), 8,07 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,66 – 7,60 (м, 2H), 7,50 – 7,35 (м, 3H), 7,07 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,83 – 4,66 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,07 – 2,95 (м, 1H), 1,43 – 1,34 (м, 12H), 1,29 – 0,99 (м, 4H).



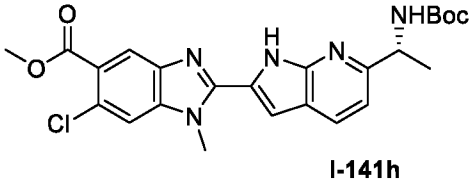
I-141f

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием **I-23i и I-148a**. ЭР/МС: *m/z* 479,0 $[M+H]^+$.



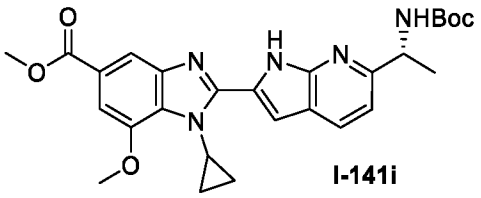
I-141g

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-хлор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием **I-140o**. ЭР/МС: *m/z* 484,3 $[M+H]^+$.



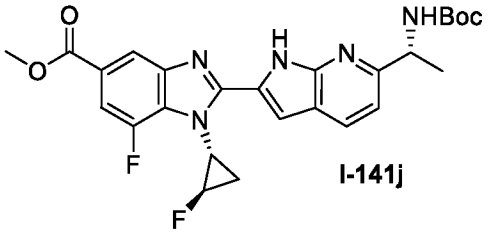
I-141h

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием **I-140r**. ЭР/МС: *m/z* 506,3 $[M+H]^+$.



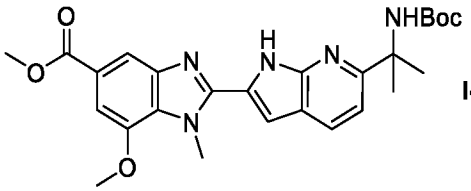
I-141i

метил 2-(6-((R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-фтор-1-((1R,2R)-2-фторциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием **I-140u**. ЭР/МС: *m/z* 512,77 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,45 (с, 1H), 8,16 – 8,08 (м, 3H), 7,69 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,28 – 4,98 (м, 1H), 4,87 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,63 – 4,54 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,06 – 1,91 (м, 1H), 1,42 (шир. с, 3H), 1,39 (с, 9H).



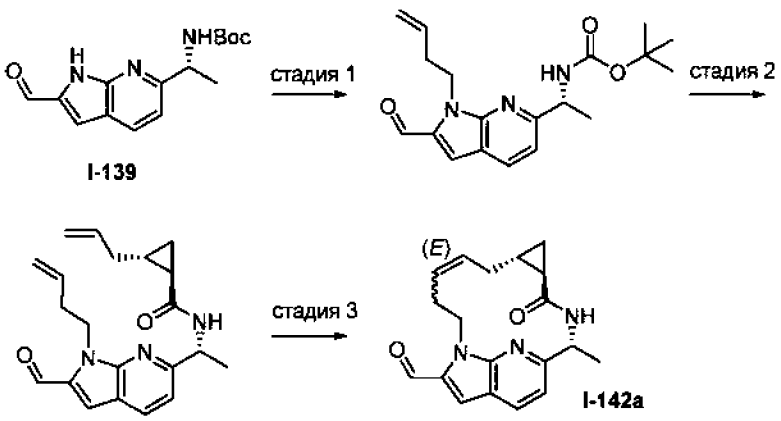
I-141j

метил 2-(6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-141k). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a,** с использованием трет-бутил (2-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (**I-34**) **и I-140q**. ЭР/МС: *m/z* 494,3 $[M+H]^+$.



I-141k

Получение (2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-карбальдегид (I-142a)

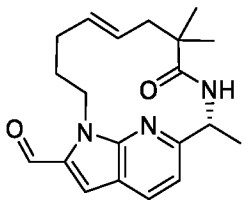


Стадия 1. Смесь трет-бутил N-[(1R)-1-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил]карбамата (3 г, 10.4 мМоль), 4-бромбут-1-ен (1,5 мл, 14,5 мМоль) и карбоната цезия (10,1 г, 31,1 мМоль) в N,N-диметилформамиде (55,0 мл) нагревали при 60 °C в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разводили солевым раствором и 5% раствором хлорида лития. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. Фильтрация и выпаривание растворителей позволили получить неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (0 – 20% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (R)-(1-(1-(бут-3-ен-1-ил)-2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 343,8 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Смесь трет-бутил N-[(1R)-1-(1-бут-3-енил-2-формил-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил]карбамата (3,3 г, 9,6 мМоль), и трифторуксусной кислоты (4,0 мл, 331 мМоль) в дихлорметане (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворители выпаривали и неочищенное промежуточное соединение растворяли в N,N-диметилформамиде (50 мл). N,N-диизопропилэтиламин (8,4 мл, 48,1 мМоль) и добавляли (1R,2R)-2-аллилциклопропанкарбоновую кислоту (**L48**) (1,3 г, 10.6 мМоль), предварительно смешанную с HATU (4,0 г, 10,6 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный хлорид аммония и дихлорметан. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. Фильтрация и выпаривание растворителей позволили получить неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 0 – 50% EtOAc/гексан) с получением (1R,2R)-2-аллил-N-((R)-1-(1-(бут-3-ен-1-ил)-2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)циклопропан-1-карбоксамид. ЭР/МС: *m/z* 352,1 $[M+H]^+$.

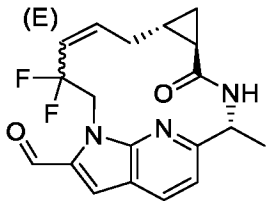
Стадия 3. (1R,2R)-2-аллил-N-[(1R)-1-(1-бут-3-енил-2-формил-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил]циклопропанкарбоксамид (2.4 г, 6,8 мМоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (327 мл). К смеси добавляли катализатор Жан 1b (512 мг, 0,7 мМоль) и сосуд продували аргоном. Полученную смесь нагревали при 80 °C в течение 3 часа. Растворители выпаривали с получением неочищенного материала, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 0 – 50% EtOAc/дихлорметан) с получением (2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-карбальдегида. ЭР/МС: 324,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,92 (с, 1H), 8,55 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 – 5,50 (м, 2H), 4,97 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,71 – 4,60 (м, 2H), 2,71 – 2,57 (м, 1H), 2,44 (д, J = 18,9 Гц, 2H), 1,47 (м, J = 7,9, 4,5 Гц, 1H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,37 – 1,27 (м, 1H), 0,91 – 0,76 (м, 2H), 0,58 (м, J = 8,2, 5,6, 3,2 Гц, 1H).

(5E,11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-карбальдегид (I-142b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-142a, с** использованием 5-бромпент-1-ена и 2,2-диметил-4-пентеновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 340,3 $[M+H]^+$.



I-142b

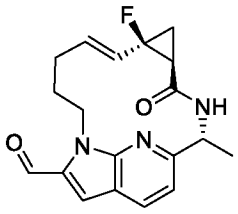
(2R,5R,7R,9Z)-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-карбальдегид (I-142c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-142a,** с использованием 2,2-дифторбут-3-ен-1-ил трифторметансульфоната и (1R,2R)-2-аллилциклопропан-1-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 359,96 $[M+H]^+$.



I-142c

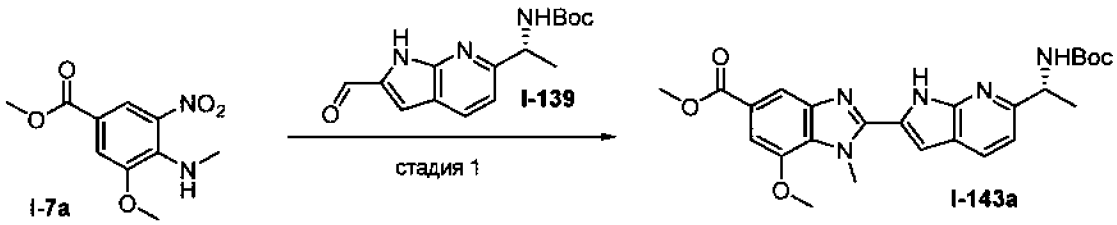
(2R,5S,7R,8E)-7-фтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),8,14,16(20),17-пентаен-14-карбальдегид (I-142d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую

применяли для **I-142a, c** использованием 5-бромпент-1-ен и **L55a**. ЭР/МС: *m/z* 342,3 $[M+H]^+$.



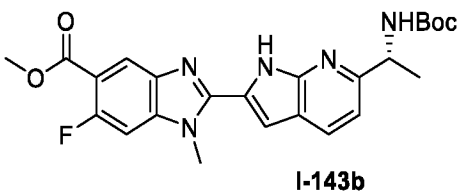
I-142d

Получение метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-143a)



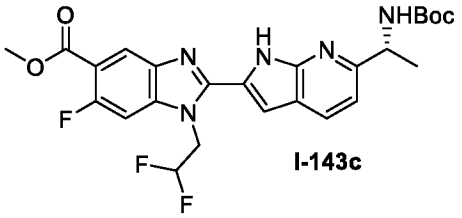
Стадия 1. Метил 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоат (**I-7a**, 10 г, 41,6 мМоль) и трет-бутил (R)-(1-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамат (**I-139**, 12,2 г, 42,0 мМоль) загружали в колбу, оснащенную мешалкой. Реакционную смесь суспендировали в EtOH/воде (2:1, 300 мл) и добавляли дитионит натрия (25,6 г, 125 мМоль). Сосуд закрывали и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 3 часов. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 480,2 $[M+H]^+$.

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a, c** использованием **I-7c** вместо **I-7a**. ЭР/МС: *m/z* 468,3 $[M+H]^+$.



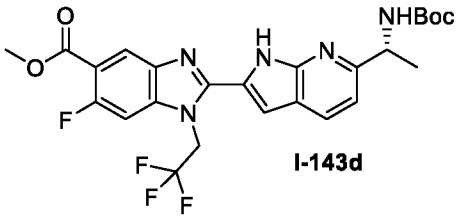
I-143b

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a,** **с** использованием **I-7i** вместо **I-7a**. ЭР/МС: *m/z* 517,9 $[M+H]^+$.



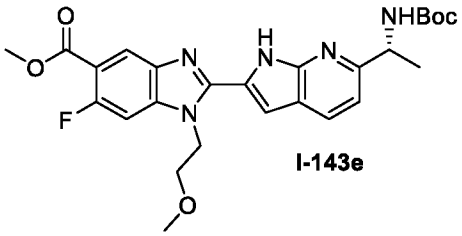
I-143c

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a,** **с** использованием **I-7j** вместо **I-7a**. ЭР/МС: *m/z* 536,3 $[M+H]^+$.



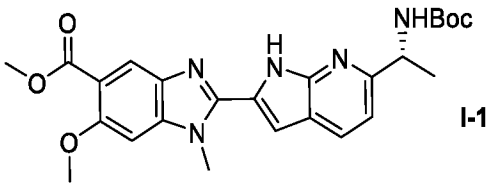
I-143d

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a,** **с** использованием **I-7h** вместо **I-7a**. ЭР/МС: *m/z* 512,3 $[M+H]^+$.



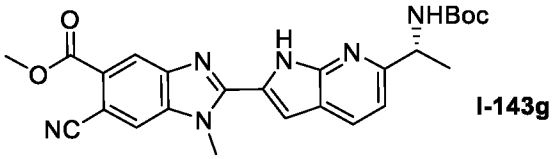
I-143e

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a,** **с** использованием **I-7m**. ЭР/МС: *m/z* 480,0 $[M-H]^+$.



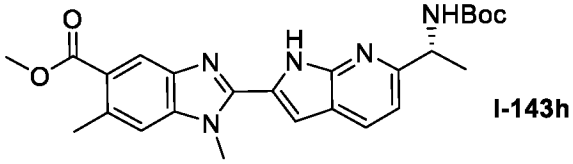
I-143f

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a,** с использованием **I-26**. ЭР/МС: *m/z* 480,0 $[M-H]^+$.



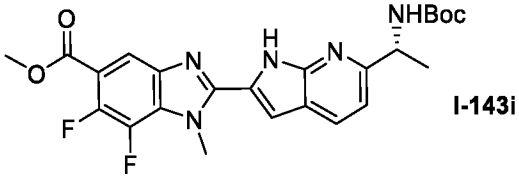
I-143g

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a,** с использованием **I-7n**. ЭР/МС: *m/z* 464,3 $[M-H]^+$.



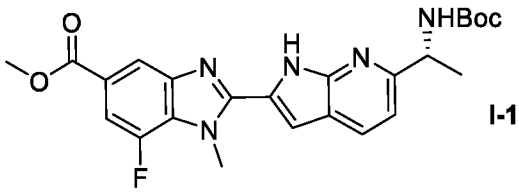
I-143h

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a,** с использованием **I-7o**. ЭР/МС: *m/z* 484,9 $[M-H]^+$.



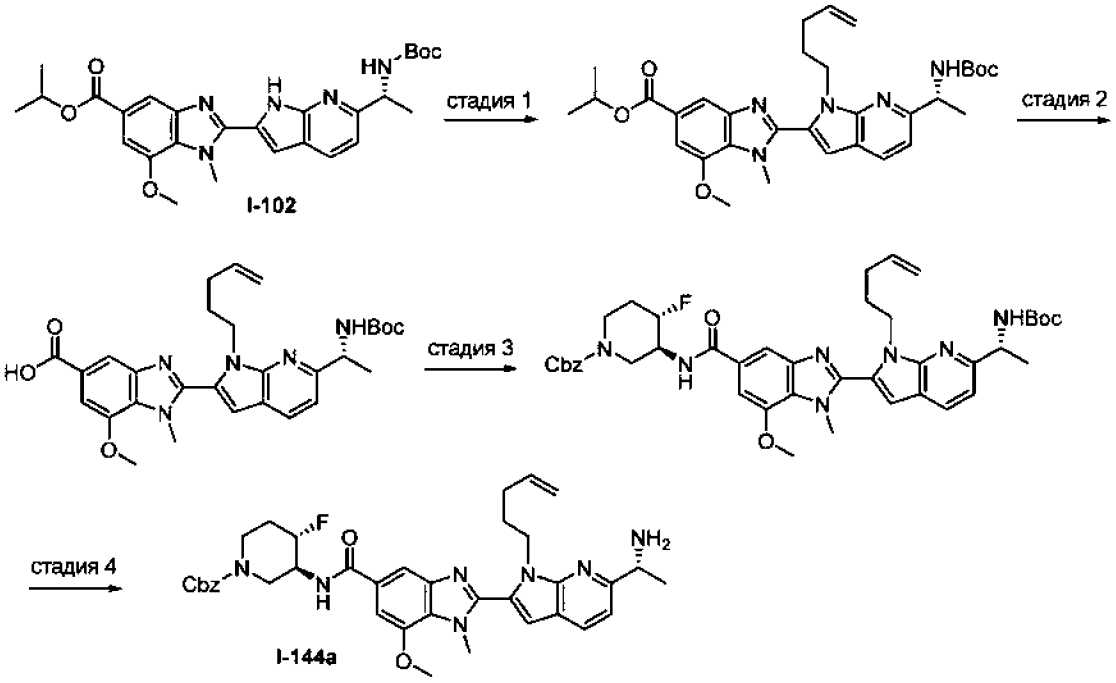
I-143i

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-143j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-143a,** с использованием **I-7s**. ЭР/МС: *m/z* 468,3 $[M-H]^+$.



I-143j

Получение бензил (3S,4S)-3-[[2-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбонил]амино]-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (I-144a)



Стадия 1. Изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилат (**I-102**) (500 мг, 0,99 мМоль), 5-бромпент-1-ен (0,24 мл, 1,97 мМоль) и карбонат цезия (965 мг, 2,96 мМоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (8 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 90 мин. Охлажденную реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония, разводили большим количеством воды и трижды экстрагировали дихлорметаном. Собранные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-65% этилацетат в гексане) с получением изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 576,25 $[M+H]^+$.

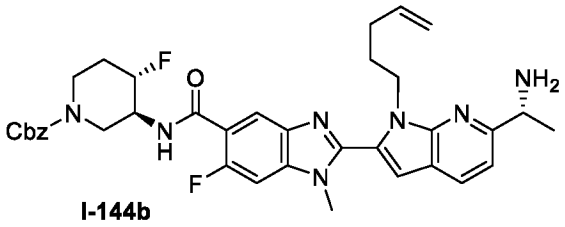
Стадия 2. 2 н. раствор гидроксида лития (0,4 мл, 0,80 мМоль) добавляли к раствору изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-

b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (110 мг, 0,19 мМоль) в метаноле (1 мл) и тетрагидрофуране (1 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 6 часов реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в дихлорметане, разводили водой и гасили 1 н. раствором гидрохлорида (0,8 мл), экстрагируя дихлорметаном (3 раза). Собирали органические слои, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. ЭР/МС: *m/z* 534,13 $[M+H]^+$.

Стадия 3. N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,71 мМоль) добавляли к раствору 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (102 мг, 0,18 мМоль), растворяли в дихлорметане (2 мл) с последующим добавлением [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3илокси)метилен]-диметил-аммония (101 мг, 0,27 мМоль) и бензил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (**A1.39**) (49 мг, 0,20 мМоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали дихлорметаном. Собранные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением бензил (3S,4S)-3-[[2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбонил]амино]-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата**.** ЭР/МС: *m/z* 768,22 $[M+H]^+$.

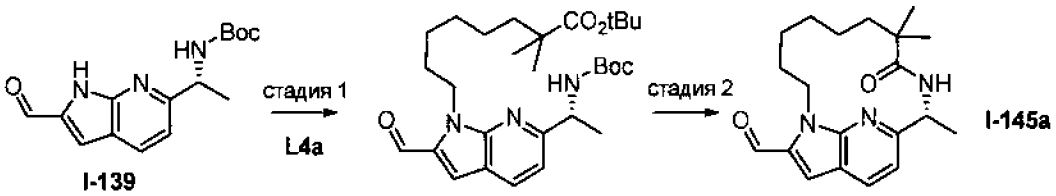
Стадия 4. Трифторуксусную кислоту (0,3 мл, 3,92 мМоль) добавляли к раствору бензил (3S,4S)-3-[[2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбонил]амино]-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (121 мг, 0,16 мМоль), растворенного в дихлорметане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением бензил (3S,4S)-3-[[2-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбонил]амино]-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. ЭР/МС: *m/z* 668,50 $[M+H]^+$.

бензил (3S,4S)-3-[[2-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-6-фтор-1-метил-бензимидазол-5-карбонил]амино]-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилат (I-144b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-144a,** с использованием **I-143b** в качестве исходных материалов. ЭР/МС: *m/z* 656,28 $[M+H]^+$.



I-144b

Получение (11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-карбальдегида (I-145a)

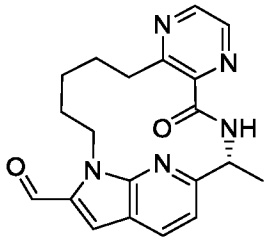


Стадия 1. трет-бутил N-[(1R)-1-(2-формил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил]карбамат (**I-139**, 900 мг, 3,11 мМоль) и трет-бутил 8-бром-2,2-диметилоктаноат (**L4a**, 1,22 г, 4,04 мМоль) растворяли в ДМФ (50,0 мл). Добавляли карбонат цезия (3,07 г, 9,42 мМоль) и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа при 60 °C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (5 – 20% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 8-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-2-формил-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил]-2,2-диметил-октаноат. ЭР/МС: *m/z* 516,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Продукт, полученный выше, растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 8-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-2-формил-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил]-2,2-диметил-октановой кислоты, которую использовали далее без дополнительной очистки. Неочищенный продукт (1,11 мМоль), полученный выше, растворяли в ДХМ (2,5 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,97 мл, 5,56 мМоль), а затем HATU (208 мг, 1,34 мМоль). Через 1 час реакционную

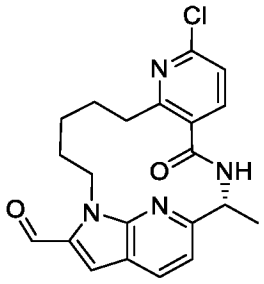
смесь распределяли между EtOAc и водой, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (5 – 50% EtOAc в гексане) позволила получить (11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-карбальдегид. ЭР/МС: *m/z* 342,1 $[M+H]^+$.

(2R)-2-метил-4-оксо-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-карбальдегид (I-145b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-145a,** с использованием **L49**. ЭР/МС: *m/z* 364,2 $[M+H]^+$.



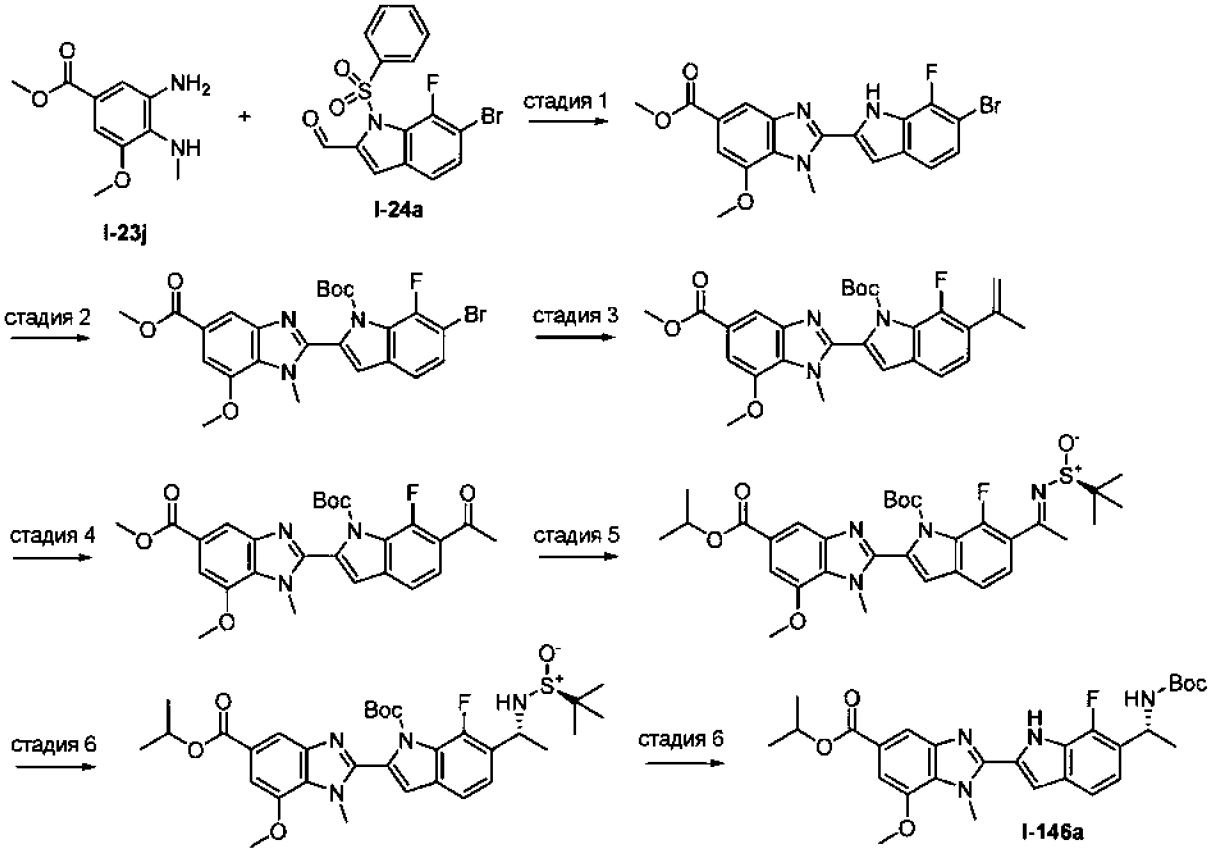
I-145b

(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-карбальдегид (I-145c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-145a,** с использованием **L60a**. ЭР/МС: *m/z* 397,16 $[M+H]^+$.



I-145c

Получение изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-7-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-146a)



Стадия 1. метил 3-амино-5-метокси-4-(метиламино)бензоат (1,59 г, 7,56 мМоль) и 1-(бензолсульфонил)-6-бром-7-фтор-индол-2-карбальдегид (2,5 г, 6.54 мМоль) растворяли в HOAc (30 мл). Раствор нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 18 часов. Затем температуру повышали до 90 °C и перемешивали в течение дополнительных 2 часов. Смесь концентрировали, что приводило к осаждению твердых веществ. Твердые вещества собирали фильтрацией, а фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле. Твердые вещества объединяли с продуктом, очищенным хроматографией, с получением метил 2-(6-бром-7-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 432,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. метил 2-(6-бром-7-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилат (2,15 г, 4.97 мМоль) растворяли в ДХМ (25 мл) и добавляли триэтиламин (2,1 мл, 15 мМоль), а затем DMAP (122 мг, 1 мМоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1.19 г, 5,47 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли дополнительные порции триэтиламина и ди-трет-бутилдикарбоната для достижения полного преобразования. Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, и органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали

и концентрировали. Очистка силикагелем позволила получить метил 2-(6-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 531,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3. метил 2-(6-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (1,65 г, 3,1 мМоль) растворяли в EtOH (40 мл). Добавляли изопропенилтрифторборат калия (690 мг, 4,7 мМоль), затем дихлорметан дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (177 мг, 0,22 мМоль) и триэтиламин (2,16 мл, 0,016 мМоль). Реакционный сосуд продували N_2 и реакционную смесь нагревали до 80 °C. После завершения реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-6-изопропенил-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 493,82 $[M+H]^+$.

Стадия 4. метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-6-изопропенил-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилат (1.0 г, 2.0 мМоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и воде (15 мл). Добавляли дигидрат осмата калия (VI) (22 мг, 0,07 мМоль), а затем периодат натрия (1,3 г, 6,1 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем распределяли между EtOAc и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем позволила получить метил 2-(6-ацетил-1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 495,78 $[M+H]^+$.

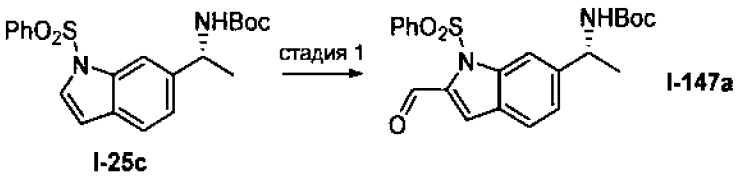
Стадия 5. метил 2-(6-ацетил-1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилат (740 мг, 1.5 мМоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (740 мг, 6,1 мМоль) растворяли в ТГФ (30 мл) в атмосфере N_2. Добавляли $Ti(OiPr)_4$ (3,54 мл, 12 мМоль) и смесь перемешивали при 60 °C в течение 22 часов. Затем температуру повышали до 75 °C и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 часов. Затем смесь выливали в энергично перемешиваемую смесь EtOAc и солевого раствора. Органический слой сливали, а водную смесь несколько раз экстрагировали EtOAc. Целит добавляли к объединенной органической фазе, которую затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (10 – 40% ацетон в гексане) с получением [(E)-1-[1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-2-(5-изопропоксикарбонил-7-метокси-1-метил-

бензимидазол-2-ил)индол-6-ил]этилиденамино]-трет-бутил-оксидо-сульфония. ЭР/МС: *m/z* 627,81 $[M+H]^+$.

Стадия 6. [(E)-1-[1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-2-(5-изопропоксикарбонил-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил)индол-6-ил]этилиденамино]-трет-бутил-оксидо-сульфоний (712 мг, 1,1 мМоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и смесь охлаждали на бане сухой лед/ацетон до – 78 °C. По каплям добавляли раствор L-селектрида (1 М, 1,19 мл, 1,19 мМоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь снимали с холодной бани, давали медленно нагреться до около 0 °C, а затем помещали на баню с ледяной водой. Еще через 30 мин реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl и разводили EtOAc. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем позволила получить [[(1R)-1-[1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-2-(5-изопропоксикарбонил-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил)индол-6-ил]этил]амино]-трет-бутил-оксидо-сульфоний. ЭР/МС: *m/z* 628,80 $[M+H]^+$.

Стадия 7. [[(1R)-1-[1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-2-(5-изопропоксикарбонил-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил)индол-6-ил]этил]амино]-трет-бутил-оксидо-сульфоний (600 мг, 0,95 мМоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 2,4 мл, 9,5 мМоль). Добавляли ДХМ (10 мл), а затем дополнительное количество HCl в диоксане (4 М, 2,4 мл, 9,5 мМоль) и реакционную смесь нагревали до 40 °C. После перемешивания в течение 2 дней смесь охлаждали и разводили Et_2O. Твердые вещества собирали фильтрацией, а затем растворяли в ДХМ (20 мл). Добавляли триэтиламин (1,2 мл, 0,89 мМоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (192 мг, 0,88 мМоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и распределяли между ДХМ и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу концентрировали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (20 – 70% EtOAc в гексане) с получением изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-7-фтор-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 525,08 $[M+H]^+$.

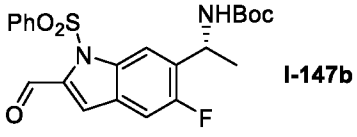
Получение трет-бутил (R)-(1-(2-формил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этил)карбамата (I-147a)



I-25c I-147a

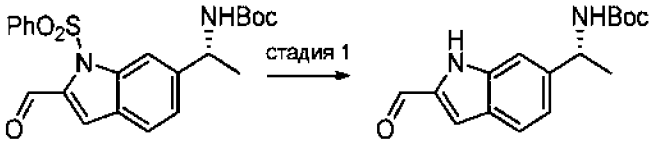
Стадия 1. В сухой реакционный сосуд, снабженный мешалкой, загружали трет-бутил (R)-(1-(1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этил)карбамат (**I-25c**) (51,0 г, 127,0 мМоль, 1,0 экв.). Сосуд вакуумировали и заполняли аргоном (три раза). Добавляли безводный ТГФ (510 мл) и смесь охлаждали до -78 °C. К смеси по каплям добавляли коммерческий раствор LDA (2 M, 255 мл, 509 мМоль, 4,0 экв.) при -78 °C с последующим добавлением по каплям сухого TMEDA (74,0 г, 636,0 мМоль, 5,0 экв.). Смеси давали возможность перемешиваться при -78°C в течение 15 минут. Затем к смеси по каплям добавляли безводный ДМФ (55,9 г, 764 мМоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при -78 °C. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl водн. (500 мл) при -78 °C. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры. Смесь дополнительно разводили водой (1 л) и водную фазу экстрагировали EtOAc (1 л x 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование петролейным эфиром/EtOAc = 2: 1) с получением трет-бутил (R)-(1-(2-формил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 429,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, CDCl3): δ 10,47 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 3H), 7,25 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,89-4,92 (м, 2H), 1,48 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,43 (с, 9H).

трет-бутил (R)-(1-(5-фтор-2-формил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этил)карбамат (I-147b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-147a,** с использованием **I-25b**. ЭР/МС: *m/z* 364,2 $[M+H]^+$.



I-147b

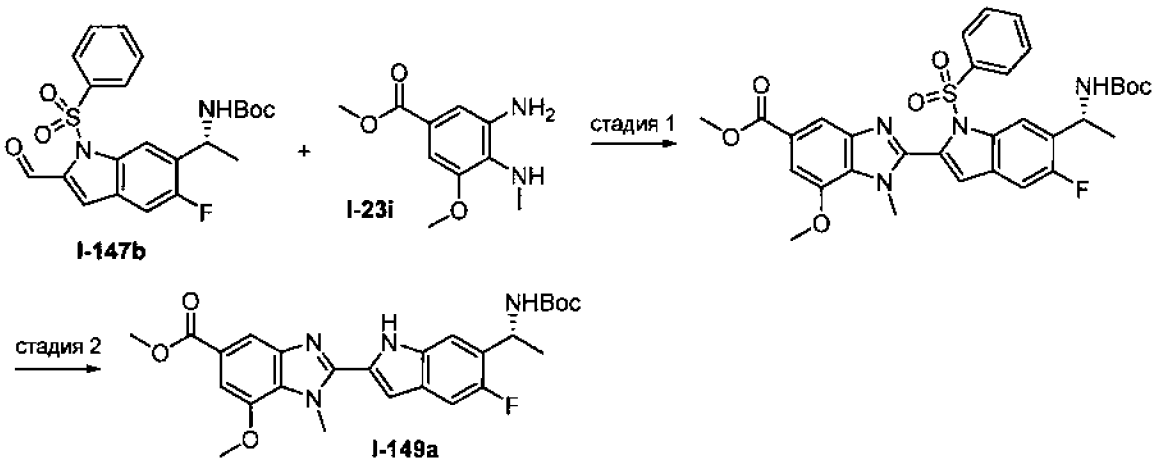
Получение трет-бутил (R)-(1-(2-формил-1H-индол-6-ил)этил)карбамата (I-148a)



I-147a I-148a

Стадия 1. К перемешиваемому раствору трет-бутил-(R)-(1-(2-формил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ил)этил)карбамата (37,5 г, 87,7 мМоль, 1,0 экв.) в ТГФ (450 мл), добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1 М, 175 мл, 175,4 мМоль, 2,0 экв.) и перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (2 л). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт растирали со смесью EtOAc/гексан (2: 1, 500 мл) и фильтровали с получением трет-бутил (R)-(1-(2-формил-1H-индол-6-ил)этил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 599,2 $[2M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, CDCl3): δ 9,81 (с, 1H), 9,17 (шир. с, 1H), 7,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,90 (шир. с, 2H), 1,49 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,42 (с, 9H).

Получение метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-149a)

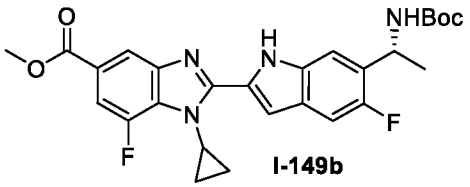


Стадия 1. Метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **I-141a,** с использованием **I-147b** и **I-23i**. ЭР/МС: *m/z* 497,02 $[M-SO_2Ph+2H]^+$.

Стадия 1. Метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии

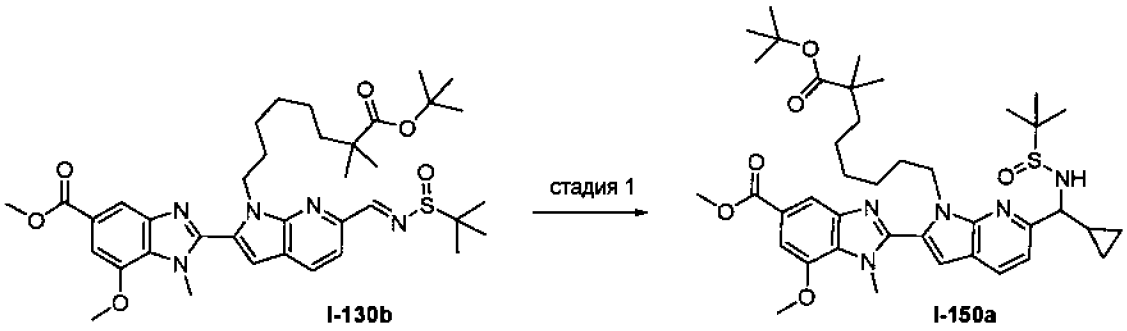
с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **I-148a**. ЭР/МС: *m/z* 497,02 $[M-H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,34 (м, 2H), 7,18 – 7,12 (м, 1H), 4,98 – 4,83 (м, 1H), 4,33 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,36 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-149b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-149a,** с использованием **I-140c**. ЭР/МС: *m/z* 511,01 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 11,1 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,02 – 4,79 (м, 1H), 3,42 – 3,27 (м, 1H) 3,33 (с, 3H), 1,44 – 1,29 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,34 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,28 – 1,10 (м, 1H).



I-149b

Получение метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-7,7-диметил-8-оксооктил)-6-(((трет-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-150a)

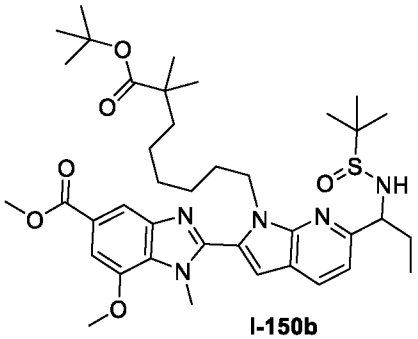


I-130b **I-150a**

Стадия 1. К охлажденному раствору метил 2-[1-(8-трет-бутокси-7,7-диметил-8-оксо-октил)-6-[(E)-трет-бутилсульфинилиминометил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,288 мМоль) в сухом ТГФ (4 мл) при 0 °C по каплям добавляли раствор 1 М циклопропилмагния бромида в 2-MeTHF (0,72 мл, 0,72 мМоль). Через 4 часа добавляли дополнительное количество 1 М циклопропилмагния бромида в 2-MeTHF (1,4 мл, 1,4 мМоль). Через 5 минут нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетата. Слои

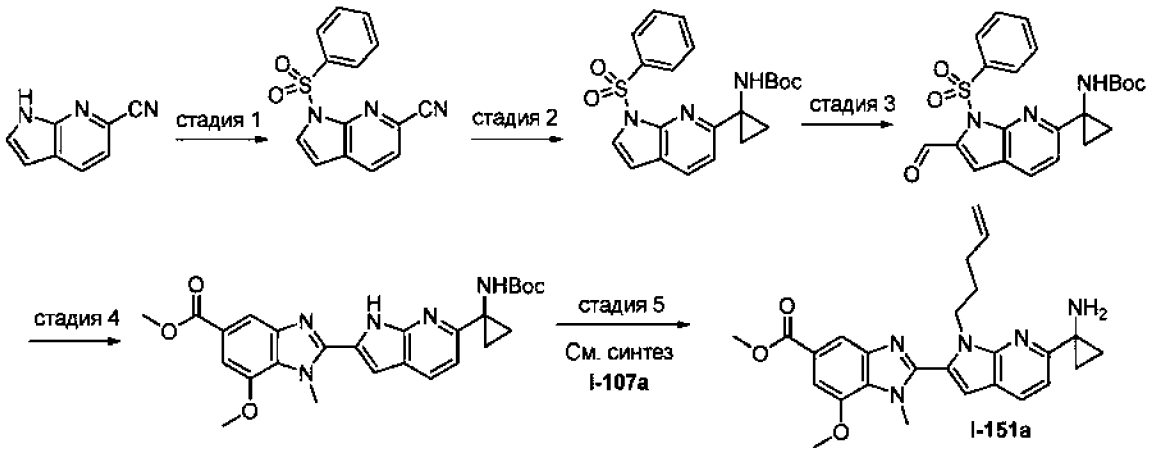
разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-7,7-диметил-8-оксооктил)-6-(((трет-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 736,0 $[M+H]^+$.

метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-7,7-диметил-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)пропил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-150b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-150a,** с использованием этилмагнийбромида вместо циклопропилмагнийбромида. ЭР/МС: *m/z* 724,2 $[M+H]^+$.



I-150b

Получение метил 2-(6-(1-аминоциклопропил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-151a)



Стадия 1. К раствору 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила (3,40 г, 23,8 мМоль) в MeTHF (45 мл) добавляли 1M NaHMDS в ТГФ (26 мл) при 0 градусов. После перемешивания в течение 15 мин по каплям добавляли бензолсульфонилхлорид (3,33 мл, 26,1 мМоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5 градусов. После перемешивания и медленного нагревания до комнатной температуры в течение ночи реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.). После перемешивания в течение 15

минут выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 1-(бензолсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила. ЭР/МС: *m/z* 284,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору 1-(бензолсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила (1,00 г, 3,53 мМоль) и изопропоксида титана (1,2 мл, 3,88 мМоль) в ТГФ (80 мл) при -78 °C по каплям добавляли раствор EtMgBr в ТГФ (3,4 мл, 10,6 мМоль). Через 10 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Добавляли BF3-Et2O (0,70 мл, 7,06 мМоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали до -78 градусов и повторяли описанный выше процесс. После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут и разводили этилацетатом и солевым раствором. Полученные твердые вещества отфильтровывали, промывая этилацетатом. Фильтрат отделяли и водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (16 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,651 г, 2,98 мМоль) и триэтиламин (1,32 мл, 9,50 мМоль). Через 24 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–70% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-(1-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 413,9 $[M+H]^+$.

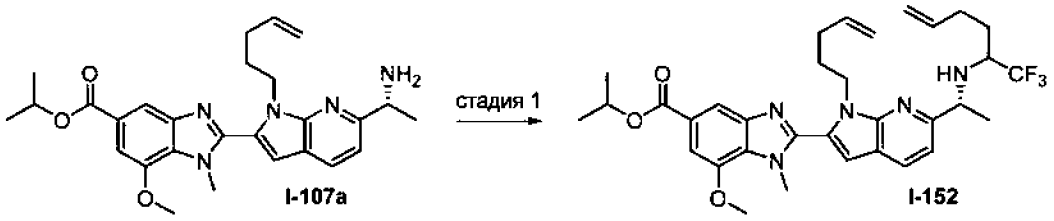
Стадия 3. трет-бутил N-[1-[1-(бензолсульфонил)-2-формил-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]карбамат синтезировали после получения **I-139** с использованием трет-бутил (1-(1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)циклопропил)карбамата вместо **I-25a**. ЭР/МС: *m/z* 441,8 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Смесь трет-бутил N-[1-[1-(бензолсульфонил)-2-формил-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]циклопропил]карбамата (139 мг, 0,315 мМоль) и **I-23j в** уксусной кислоте (1,7 мл) нагревали при 80 градусах в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в ТГФ (5 мл). Добавляли раствор TBAF в ТГФ (1 н., 0,315 мл, 0,315 мМоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество раствора TBAF в ТГФ (1 н., 0,315 мл, 0,315 мМоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °C. Через 30 минут, реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH_4Cl (водн.), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением метил 2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 492,1 $[M+H]^+$.

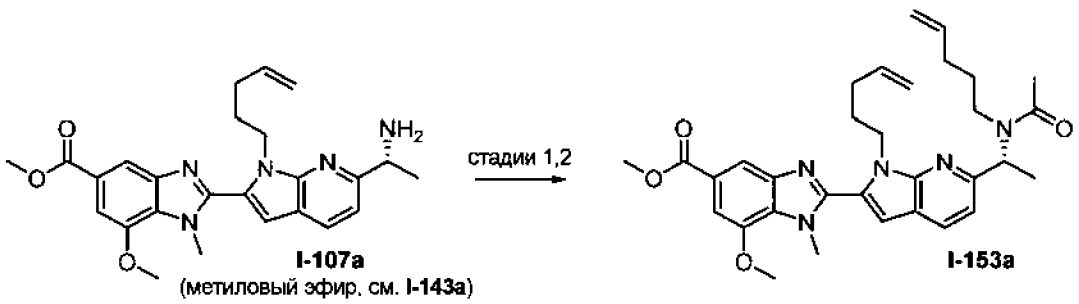
Стадия 5. метил 2-(6-(1-аминоциклопропил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат синтезировали после получения **I-107a** с использованием метил 2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата вместо **I-102**. ЭР/МС: *m/z* 560,1 $[M+H]^+$.

Получение изопропил 7-метокси-1-метил-2-(1-(пент-4-ен-1-ил)-6-((1R)-1-((1,1,1-трифторгекс-5-ен-2-ил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-152)



Стадия 1. Раствор изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-107a**) (150 мг, 0,49 мМоль) и уксусной кислоте (30 мг, 0,49 мМоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляли раствор 1,1,1-трифторгекс-5-ен-2-она (50 мМоль) в дихлорметане (1 мл). После перемешивания в течение 5 часов с обратным холодильником растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток переносили в метанол (2,5 мл) и к этому раствору добавляли цианоборгидрид натрия (32 мг, 0,50 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия и водный слой трижды промывали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc, с получением бесцветного масла. ЭР/МС: m/z 612,20 [M+H]+.

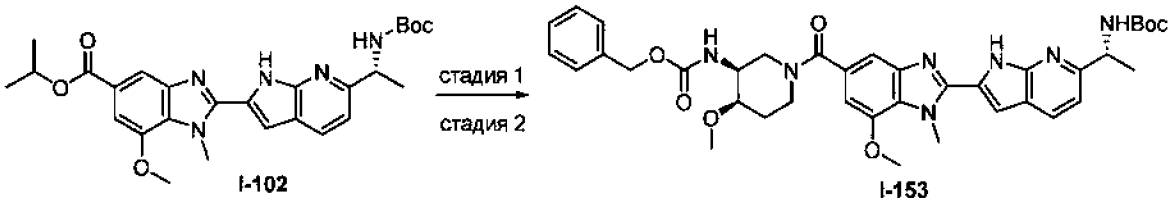
Получение метил (R)-7-метокси-1-метил-2-(1-(пент-4-ен-1-ил)-6-(1-(N-(пент-4-ен-1-ил)ацетамидо)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (I-153a)



Стадия 1. HCl соль метил 2-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-1-пент-4-енил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (180 мг, 0,37 мМоль) и карбоната цезия (364 мг, 1,1 мМоль) смешивали в ДМФ (6 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Через 5 минут добавляли 5-бромпент-1-ен (0,04 мл, 0,37 мМоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C. Через 4 дня реакционной смеси давали остыть и выливали в воду. Смесь экстрагировали 3 раза EtOAc, и объединенные экстракты один раз промывали солевым раствором, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя 1:3 EtOH/EtOAc с 0,25% TEA в гептане, с получением метил-7-метокси-1-метил-2-[1-пент-4-енил-6-[(1R)-1-(пент-4-ениламино)этил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 516,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору метил 7-метокси-1-метил-2-[1-пент-4-енил-6-[(1R)-1-(пент-4-ениламино)этил]пирроло[2,3-b] пиридин-2-ил]бензимидазол-5-карбоксилата (76 мг, 0,15 мМоль), DIEA (0,05 мл, 0,30 мМоль) и DMAP (2 мг, 0,02 мМоль) в ДХМ (3 мл), добавляли ацетилхлорид (0,014 мл, 0,19 мМоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 4 дней, затем выливали в водный раствор. $NaHCO_3$. Смесь трижды экстрагировали ДХМ, объединенные экстракты концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc в гексане, с получением метил 2-[6-[(1R)-1-[ацетил(пент-4-енил)амино]этил]-1-пент-4-енилпирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 558,4 $[M+H]^+$.

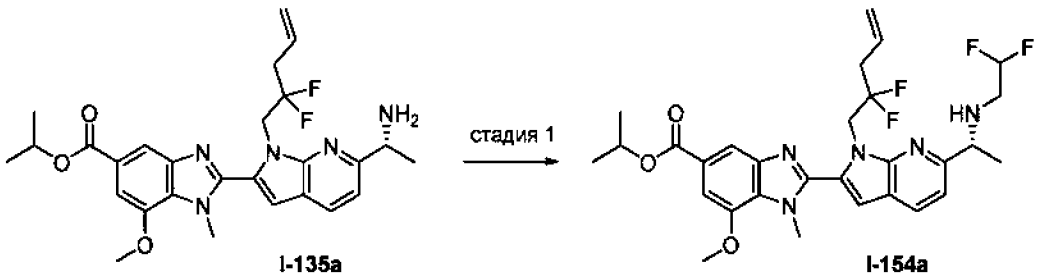
Получение трет-бутил N-[(1R)-1-[2-[5-[(3S,4R)-3-(бензилоксикарбониламино)-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этил]карбамата (I-153)



Стадия 1. 2 н. раствор гидроксида лития (0,39 мл, 0,79 мМоль) добавляли к раствору изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,39 мМоль) в метаноле (1 мл) и тетрагидрофуране (1 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в дихлорметане, разводили водой и гасили 4 н. раствором гидрохлорида в диоксане (0,2 мл), экстрагируя дихлорметаном (3 раза). Полученную смесь концентрировали с получением 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. ЭР/МС: *m/z* 466,02 $[M+H]^+$.

Стадия 2. N,N-диизопропилэтиламин (0,27 мл, 1,57 мМоль) добавляли к раствору 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоновой кислоты (183 мг, 0,39 мМоль), растворенной в дихлорметане (2 мл), с последующим добавлением [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-диметил-аммония (224 мг, 0,59 мМоль) и бензил-N-[(3S,4R)-4-метокси-3-пиперидил]карбамата (57,2 мг, 0,22 мМоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали дихлорметаном. Собранные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–15% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил N-[(1R)-1-[2-[5-[(3S,4R)-3-(бензилоксикарбониламино)-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-2-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]этил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 712,25 $[M+H]^+$.

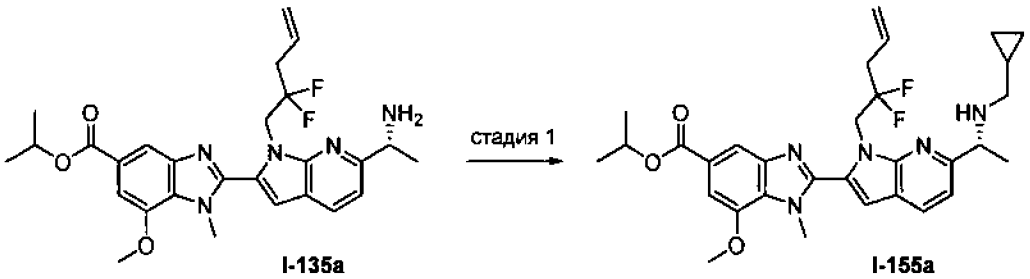
Получение изопропил (R)-2-(6-(1-((2,2-дифторэтил)амино)этил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-154a):



I-135a I-154a

Стадия 1. К раствору изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (150 мг, 0,293) в ДМФ (2 мл) добавляли DIEA (0,102 мл, 0,586 мМоль) и 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (94 мг, 0,586 мМоль). Через 1 час реакционную смесь гасили водой и дважды экстрагировали EtOAc. Собранные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЭР/МС: *m/z* 576,3 $[M+H]^+$.

Получение изопропил (R)-2-(6-(1-((циклопропилметил)амино)этил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-155a):

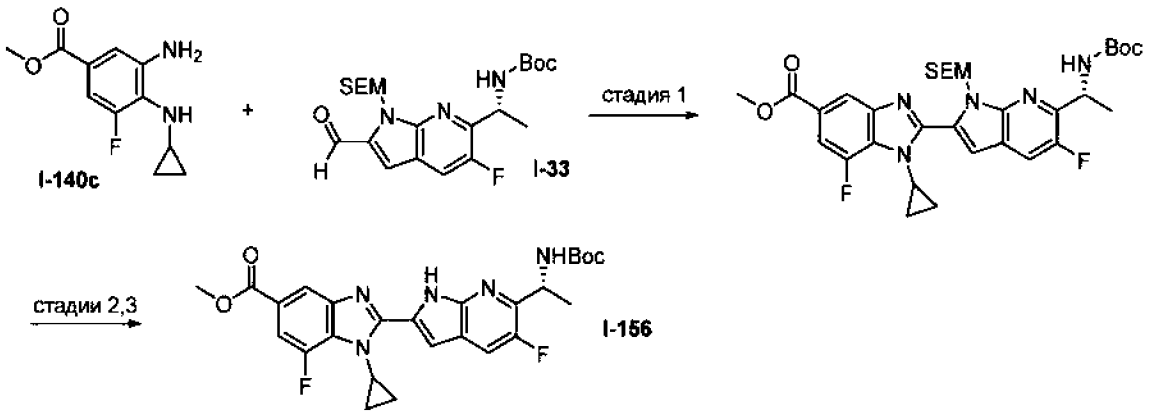


I-135a I-155a

Стадия 1. К раствору изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(2,2-дифторпент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (150 мг, 0,293) в DCE (3 мл) добавляли $NaBH(AcO)_3$ (87 мг, 0,411 мМоль), AcOH (0,017 мл, 0,293 мМоль) и циклопропанкарбоксальдегид (0,023 мл, 0,308 мМоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили 1 н. раствором NaOH. Смесь дважды экстрагировали ДХМ. Собранные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЭР/МС: *m/z* 566,3 $[M+H]^+$.

Получение метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-156):

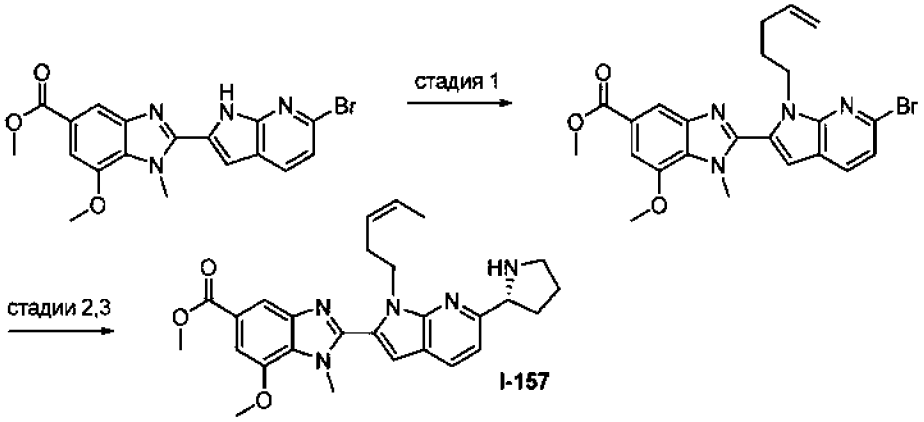


Стадия 1. метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **I-141a**, но начиная с **I-140c** и трет-бутил (R)-(1-(5-фтор-2-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата **(I-33)**. ЭР/МС: *m/z* 641,87 $[M+H]^+$.

Стадии 2 и 3. метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (179 мг, 0,28 мМоль) растворяли в MeCN (4 мл). Добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 М, 2 мл, 8 мМоль) и смесь нагревали до 45 °C в течение 18 часов. Смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в ДХМ (4 мл). Добавляли основание Хюнига (0,24 мл, 1,4 мМоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (61 мг, 0,28 мМоль). Смесь перемешивали до тех пор, пока ЖХМС не указывала на полное превращение, затем концентрировали непосредственно на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (градиент EA/гексан) с получением метил-(R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-фтор-1H-пирроло[2,3-

b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 511,99 $[M+H]^+$.

Получение метил (R,Z)-7-метокси-1-метил-2-(1-(пент-3-ен-1-ил)-6-(пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (I-157):



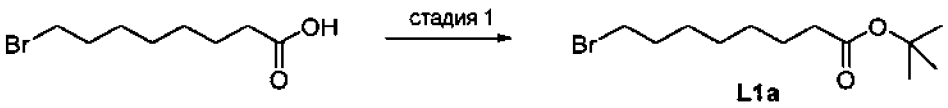
Стадия 1. метил 2-(6-бром-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали согласно методике 8, стадии 1, с использованием метил 2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и 5-бром-1-пентена. ЭР/МС: m/z 483.4 [M+H]+.

Стадия 2. метил (R,Z)-2-(6-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1-(пент-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадией **2 методики 12 с** использованием метил 2-(6-бром-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-. ЭР/МС: m/z 574.3 [M+H]+.

Стадия 3. метил (R,Z)-7-метокси-1-метил-2-(1-(пент-3-ен-1-ил)-6-(пирролидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **I-107a,** с использованием метил (R,Z)-2-(6-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-1-(пент-3-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 474,3 $[M+H]^+$.

3. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ L1 – L83

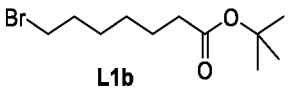
Получение трет-бутил 8-бромоктаноата (L1a):



L1a

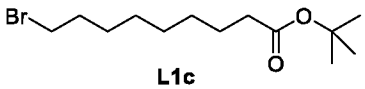
Стадия 1. К раствору 8-бромоктановой кислоты (2,0 г, 9,96 мМоль) в дихлорметане (25 мл) и трет-бутаноле (25 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,91 г, 17,9 мМоль) и DMAP (329 мг, 2,69 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После концентрирования в вакууме добавляли этилацетат и раствор промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным водным раствором NH_4Cl и солевым раствором. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0 – 20% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 8-бромоктаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 3,40 (тд, J = 6,8, 1,6 Гц, 2H), 2,20 (тд, J = 7,4, 1,5 Гц, 2H), 1,90 – 1,78 (м, 2H), 1,64 – 1,53 (м, 2H), 1,53 – 1,25 (м, 8H), 1,44 (с, 9H). Коммерчески доступный (cas 77383-17-6).

трет-бутил 7-бромгептаноат (L1b). Коммерчески доступный (cas 51100-47-1) или полученный в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L1a** начиная с 7-бромгептановой кислоты.



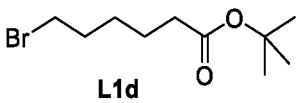
L1b

трет-бутил 9-бромнонаноат (L1c). Коммерчески доступный (cas 77383-17-6) или полученный в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L1a** начиная с 9-бромнонановой кислоты.



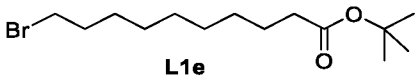
L1c

трет-бутил 6-бромгексаноат (L1d). Коммерчески доступный (cas 65868-63-5) или полученный в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L1a** начиная с 6-бромгексановой кислоты.



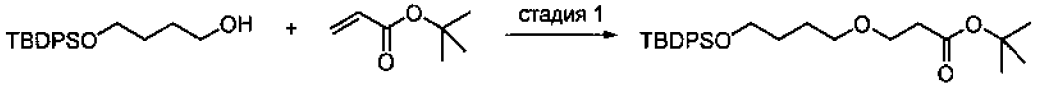
L1d

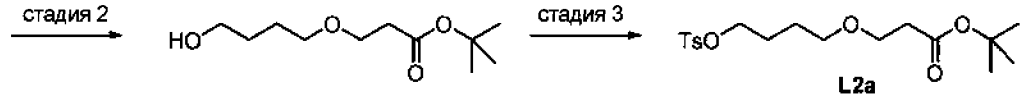
трет-бутил 10-бромдеканоат (L1e). Коммерчески доступный (cas 1644575-06-3) или полученный в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L1a** начиная с 10-бромдекановой кислоты.



L1e

Получение трет-бутил 3-(4-(тозилокси)бутокси)пропаноата (L2a):





L2a

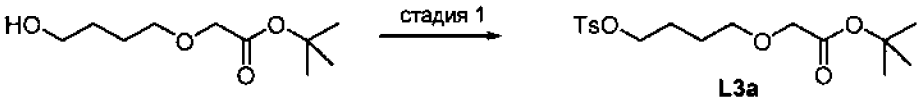
Стадия 1. К раствору 4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутан-1-ол (1,0 г, 3,04 мМоль, Synlett 2014, 25(12), 1764-1768) в трет-бутаноле (15 мл) добавляли трет-бутилакрилат (6,7 мл, 45,7 мМоль) и Cs_2CO_3 (992 мг, 3,04 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили этилацетатом и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0 – 20% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 3-(4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутокси)пропаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,71 – 7,62 (м, 4H), 7,52 – 7,30 (м, 6H), 3,72 – 3,58 (м, 4H), 3,42 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,52 – 2,36 (м, 2H), 1,69 – 1,55 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,04 (с, 9H).

Стадия 2. К раствору трет-бутил 3-(4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бутокси)пропаноата (1,1 г, 2,41 мМоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1,0 М TBAF в ТГФ (3,61 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли этилацетат и раствор промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, а затем солевым раствором. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0 – 80% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 3-(4-гидроксибутокси)пропаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,72 – 3,61 (м, 4H), 3,49 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,49 (тд, J = 6,4, 0,8 Гц, 2H), 2,12 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 1,73 – 1,59 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 3. К раствору трет-бутил 3-(4-гидроксибутокси)пропаноата (452 мг, 2,07 мМоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °C добавляли TsCl (671 мг, 3,52 мМоль), триэтиламин (0,87 мл, 6,21 мМоль) и DMAP (25 мг, 0,21 мМоль). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разводили ДХМ, затем промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0 – 80% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 3-(4-(тозилокси)бутокси)пропаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,79 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,04 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,60 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,38 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,49 – 2,39 (м, 5H), 1,72 (дк, J = 8,2, 6,4 Гц, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Получение трет-бутил 2-(4-(тозилокси)бутокси)ацетата (L3a):



L3a

Стадия 1. К раствору трет-бутил 2-(4-гидроксибутокси)ацетата (329 мг, 1,61 мМоль, международная заявка PCT, 2012143703) в дихлорметане (10 мл) при 0 °C добавляли TsCl (461 мг, 2.42 мМоль), триэтиламин (0,67 мл, 4,83 мМоль) и DMAP (20 мг, 0,16 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разводили ДХМ, затем промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0 – 80% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 2-(4-(тозилокси)бутокси)ацетат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,82 – 7,75 (м, 2H), 7,34 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 4,07 (т, J = 6,2, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,47 (т, J = 6,6, 6,1, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,83 – 1,73 (м, 2H), 1,70 – 1,59 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Получение трет-бутил 8-бром-2,2-диметилоктаноата (L4a):

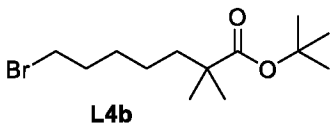


L4a

Стадия 1. К раствору трет-бутилизобутирата (0,50 г, 3,5 мМоль) в безводном ТГФ (10 мл) в атмосфере азота при -40 °C по каплям добавляли раствор диизопропиламида лития (1,0 М раствор в ТГФ, 3,5 мл, 3,5 мМоль) в течение 10 мин. Через 1 час добавляли 1,6-дибромгексан (1,6 г, 6,5 мМоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -40 °C, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли ледяную воду и удаляли ТГФ при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного масла желтого цвета. Остаток очищали

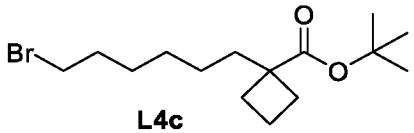
колоночной хроматографией на силикагеле (0–30% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-8-бром-2,2-диметилоктаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,40 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 1,85 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,50 – 1,37 (м, 11H), 1,36 – 1,18 (м, 6H), 1,11 (с, 6H).

трет-бутил 7-бром-2,2-диметилгептаноат (L4b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L4a, c** использованием 1,5-дибромпентана вместо 1,6-дибромгексана. ^{1}H ЯМР (400 мгц, CDCl3): δ 3,38 (м, 2H), 1,85-1,81 (м, 2H), 1,45 (м, 3H), 1,40 (м, 9H), 1,23 (м, 3H), 1,08 (м, 6H).



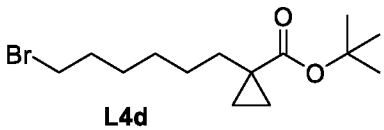
L4b

трет-бутил 1-(6-бромгексил)циклобутан-1-карбоксилат (L4c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L4a, c** использованием трет-бутил циклобутанкарбоксилата вместо трет-бутилизобутирата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 3,42 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,42 – 2,32 (м, 2H), 1,92 – 1,79 (м, 6H), 1,75 – 1,70 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,45 (с, 2H), 1,38 – 1,27 (м, 2H), 1,27 – 1,16 (м, 2H).



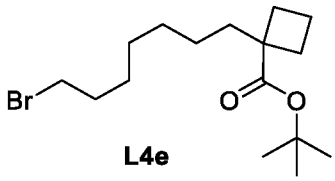
L4c

трет-бутил 1-(6-бромгексил)циклопропан-1-карбоксилат (L4d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L4a** **c** использованием трет-бутил циклопропанкарбоксилата вместо трет-бутилизобутирата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 3,42 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,87 (дт, *J* = 14,7, 6,9 Гц, 2H), 1,56 – 1,49 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,32 (м, *J* = 16,5, 9,3, 4,2, 1,6 Гц, 3H), 1,12 (к, *J* = 3,8 Гц, 2H), 0,95 – 0,89 (м, 2H), 0,82 – 0,75 (м, 2H), 0,63 – 0,59 (м, 2H).



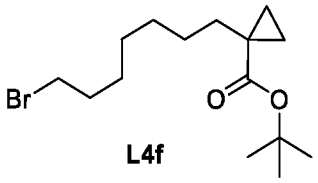
L4d

трет-бутил 1-(7-бромгептил)циклобутан-1-карбоксилат (L4e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L4a,** **c** использованием 1,7-дибромгептана вместо 1,6-дибромгексана и трет-бутилциклобутанкарбоксилата вместо трет-бутилизобутирата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,42 – 2,31 (м, 2H), 1,93 – 1,78 (м, 6H), 1,74 – 1,67 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,44 (с, 2H), 1,38 – 1,26 (м, 4H), 1,25 – 1,14 (м, 2H).



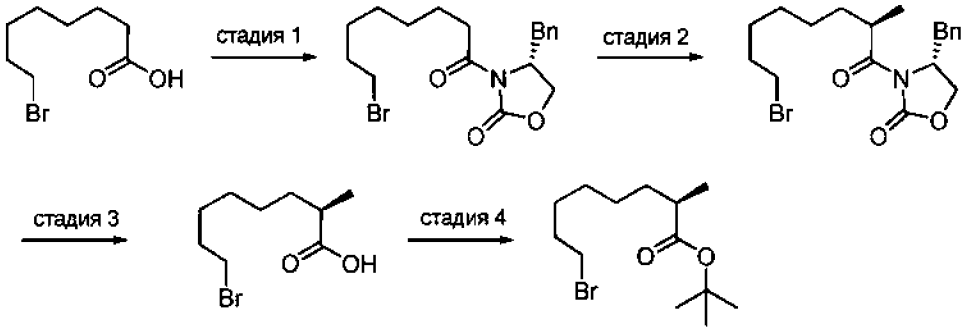
L4e

трет-бутил 1-(7-бромгептил)циклопропан-1-карбоксилат (L4f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L4a, с** использованием 1,7-дибромгептана вместо 1,6-дибромгексана и трет-бутилциклопропанкарбоксилата вместо трет-бутилизобутирата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 3,43 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,92 – 1,82 (м, 2H), 1,49 – 1,45 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,43 (с, 2H), 1,37 – 1,27 (м, 4H), 1,12 (к, *J* = 3,8 Гц, 2H), 0,61 (к, *J* = 3,9 Гц, 2H).



L4f

Получение трет-бутил (R)-8-бром-2-метилоктаноата (L5a):



L5a

Стадия 1. К раствору 8-бромоктановой кислоты (630 мг, 2,8 мМоль) в сухом ТГФ (14 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (0,98 мл, 7,1 мМоль) и пивалоилхлорид (0,37 мл, 3,0 мМоль). Суспензию перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли хлорид лития (120 мг, 2,8 мМоль) и (R)-4-бензил-2-оксазолидинон (620 мг, 2,8 мМоль). Суспензию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли воду (5 мл) и раствор концентрировали при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексане) с получением (R)-4-бензил-3-(8-бромоктаноил)оксазолидин-2-она. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,34 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 7,30 – 7,25 (м, 1H), 7,24 – 7,17 (м, 2H), 4,67 (ддт, J = 10,3, 6,9, 3,3 Гц, 1H), 4,24 – 4,14

(м, 2H), 3,41 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,30 (дд, J = 13,4, 3,4 Гц, 1H), 3,04 – 2,83 (м, 2H), 2,77 (дд, J = 13,3, 9,6 Гц, 1H), 1,87 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,70 (п, J = 7,6, 6,8 Гц, 2H), 1,51 – 1,31 (м, 6H).

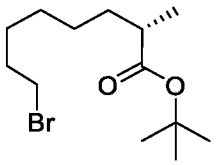
Стадия 2. К раствору (R)-4-бензил-3-(8-бромоктаноил)оксазолидин-2-она (620 мг, 1,6 мМоль) в сухом ТГФ (5 мл) при -78 °C добавляли раствор натрия бис(триметилсилил)амид (1 М в ТГФ, 1,9 мл, 1,9 мМоль). Раствор перемешивали в течение 20 минут, а затем добавляли метилйодид (0,60 мл, 9,7 мМоль). Раствору давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Затем добавляли воду (1 мл) и раствор концентрировали при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексане) с получением (R)-4-бензил-3-((R)-8-бром-2-метилоктаноил)оксазолидин-2-она. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,36 – 7,25 (м, 3H), 7,21 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,68 (ддт, J = 10,3, 6,8, 3,2 Гц, 1H), 4,24 – 4,15 (м, 2H), 3,71 (г, J = 6,7 Гц, 1H), 3,40 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,27 (дд, J = 13,4, 3,4 Гц, 1H), 2,77 (дд, J = 13,3, 9,6 Гц, 1H), 1,85 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,47 – 1,19 (м, 11H).

Стадия 3. К раствору (R)-4-бензил-3-((R)-8-бром-2-метилоктаноил)оксазолидин-2-она (490 мг, 1,2 мМоль) в ТГФ (5 мл) и воде (1 мл) при 0 °C добавляли раствор 30% пероксида водорода в воде (0,44 мл, 4,3 мМоль), а затем гидроксид лития (100 мг, 2,5 мМоль). Раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Затем добавляли раствор сульфита натрия (880 мг, 6,2 мМоль в 5 мл воды) и насыщенный бикарбонат натрия (15 мл). ТГФ удаляли в вакууме, а оставшийся водный раствор трижды промывали дихлорметаном и эти органические слои сливали. Водный слой подкисляли до pH 2 с применением 25% HCl и трижды экстрагировали EtOAc. Фракции EtOAc объединяли и концентрировали в вакууме с получением (R)-8-бром-2-метилоктановой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,40 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,47 (г, J = 7,0 Гц, 1H), 1,85 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,50 – 1,30 (м, 8H), 1,19 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 4. Раствор (R)-8-бром-2-метилоктановой кислоты (223 мг, 0,96 мМоль), 4-(диметиламино)пиридина (12 мг, 0,096 мМоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (420 мг, 1,9 мМоль) в дихлорметане (1,2 мл) и трет-бутаноле (1,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и помещали в EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида аммония, солевым раствором и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–40% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-(R)-8-бром-2-

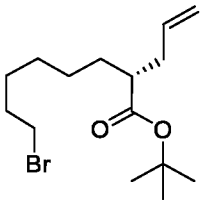
метилоктаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,40 (тд, J = 6,9, 0,9 Гц, 2H), 2,30 (г, J = 6,9 Гц, 1H), 1,85 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,50 – 1,20 (м, 17H), 1,09 (дд, J = 7,0, 1,0 Гц, 3H).

трет-бутил (S)-8-бром-2-метилоктаноат (L5b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L5a, c** использованием (S)-4-бензил-2-оксазолидинона вместо (R)-4-бензил-2-оксазолидинона. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,40 (тд, J = 6,9, 0,9 Гц, 2H), 2,30 (г, J = 6,9 Гц, 1H), 1,85 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,50 – 1,20 (м, 17H), 1,09 (дд, J = 7,0, 1,0 Гц, 3H).



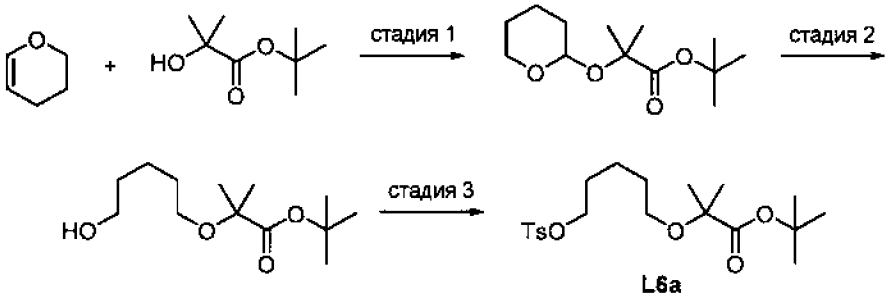
L5b

трет-бутил (R)-2-аллил-8-бромоктаноат (L5c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L5a**, с использованием (S)-4-бензил-2-оксазолидинона вместо (R)-4-бензил-2-оксазолидинона и аллилбромида вместо метилиодида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,76 (ддт, J = 16,9, 10,2, 6,9 Гц, 1H), 5,15 – 5,04 (м, 2H), 3,40 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,55 – 2,37 (м, 2H), 2,32 – 2,23 (м, 1H), 1,85 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,73 – 1,19 (м, 17H).



L5c

<u>Получение трет-бутил 2-метил-2-((5-(тозилокси)пентил)окси)пропаноата (L6a):</u>



L6a

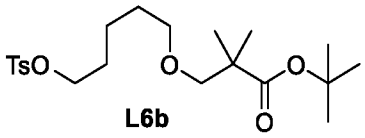
Стадия 1. Смесь трет-бутил 2-гидрокси-2-метилпропаноата (0,5 г, 3,1 мМоль), 3,4-дигидропирана (0,78 г, 9 мМоль) в ДХМ (5 мл) и пиридиний-п-толуолсульфокислоты (78 мг, 0,3 мМоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду и EtOAc Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Фильтрация и выпаривание растворителей позволили получить неочищенный трет-бутил 2-метил-2-((тетрагидро-2H-

пиран-2-ил)окси)пропаноат, который использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 267,0 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. Неочищенный материал из предыдущей реакции (около 2 мМоль) охлаждали до 0 °C и обрабатывали в чистом виде с использованием боран-ТГФ (1М, 5 мМоль, 4,6 мл). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов, а затем в течение дополнительных 24 часов при 40°C. Реакцию гасили метанолом с последующим добавлением воды и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали до светло-желтого масла. Очистка на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) позволила получить трет-бутил 2-((5-гидроксипентил)окси)-2-метилпропаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,71 – 3,62 (м, 2H), 3,39 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,66-1,55 (м, 7H), 1,48 (с, 9H), 1,38 (с, 6H). ЭР/МС: *m/z* 269,0 $[M+Na]^+$.

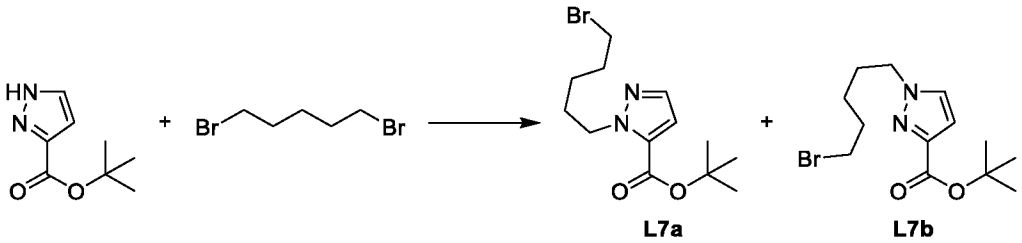
Стадия 3. Затем получали трет-бутил-2-метил-2-((5-(тозилокси)пентил)окси)пропаноат (**L6a**) в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L3a**.

трет-бутил 3-((5-гидроксипентил)окси)-2,2-диметилпропаноат (L6b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L6a, с** использованием трет-бутил 3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата вместо трет-бутил 2-гидрокси-2-метил-пропаноата. ЭР/МС: *m/z* 437,2 $[M+Na]^+$.



L6b

<u>Получение трет-бутил 1-(5-бромпентил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (L7a) и трет-бутил 1-(5-бромпентил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (L7b):</u>

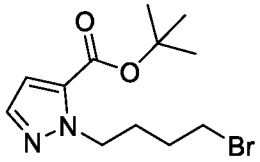


L7a **L7b**

Стадия 1. К смеси трет-бутил 1H-пиразол-3-карбоксилата (0,25 г, 1,49 мМоль) и карбоната цезия (0,53 г, 1,64 мМоль) в MeCN (15 мл) добавляли 1,5-дибромпентан (0,4 мл, 3,0 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтровальный слой промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали на силикагеле и очищали флэш-

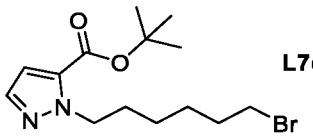
хроматографией на колонке с силикагелем (0–40% EtOAc в гексане) для выделения региоизомерных продуктов трет-бутил-1-(5-бромпентил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (**L7a**) и трет-бутил-1-(5-бромпентил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (**L7b**). Региохимию определяли с помощью HMBC. **L7a**: 1H ЯМР (400 мгц, CDCl3) δ 7,44 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,55 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,39 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,95 – 1,77 (м, 4H), 1,58 (с, 9H), 1,53 – 1,37 (м, 2H); ЭР/МС: *m/z* 317,1, 319,1 $[M+H]^+$. **L7b**: ^{1}H ЯМР (400 мгц, CDCl3) δ 7,36 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,18 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,39 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,99 – 1,81 (м, 4H), 1,60 (с, 9H), 1,53 – 1,36 (м, 2H); ЭР/МС: *m/z* 339,1, 341,1 $[M+Na]^+$.

трет-бутил 1-(4-бромбутил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (L7c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L7a, c** использованием 1,4-дибромбутана вместо 1,5-дибромпентана. ЭР/МС: *m/z* 303,1, 305,1 $[M+H]^+$.



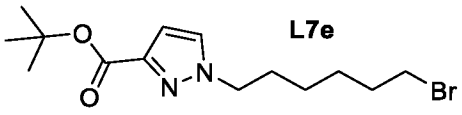
L7c

трет-бутил 1-(6-бромгексил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (L7d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L7a, c** использованием 1,6-дибромгексана вместо 1,5-дибромпентана. ЭР/МС: *m/z* 331,1, 333,1 $[M+H]^+$.



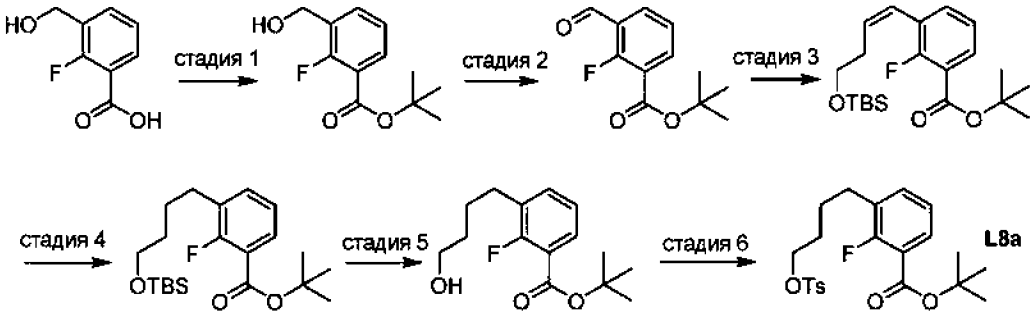
L7d

трет-бутил 1-(6-бромгексил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (L7e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L7b c** использованием 1,6-дибромгексана вместо 1,5-дибромпентана. ЭР/МС: *m/z* 353,1, 355,1 $[M+Na]^+$.



L7e

Получение трет-бутил 2-фтор-3-(4-(тозилокси)бутил)бензоата (L8a):



Стадия 1. К раствору 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевины (0,59 г, 2,94 мМоль) в ДХМ (12 мл) при 0 °С добавляли 2-фтор-3-(гидроксиметил)бензойную кислоту (0,50 г, 2,94 мМоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли еще одну порцию 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевины (0,59 г, 2,94 мМоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли еще одну порцию 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевины (0,59 г, 2,94 мМоль). Через 1 час реакционную смесь фильтровали. Фильтрат последовательно промывали 10% раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором бикарбоната и солевым раствором. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0–100% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-2-фтор-3-(гидроксиметил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 249,1 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. К раствору оксалилхлорида (0,14 мл, 1,60 мМоль) в ДХМ (10 мл) при -78 °С по каплям добавляли раствор ДМСО (0,24 мл, 3,33 мМоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-фтор-3-(гидроксиметил)бензоата (0,30 г, 1,33 мМоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 40 мин. Добавляли TEA (0,93 мл, 6,65 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78 °С, а затем давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь разводили водой и ДХМ. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои последовательно промывали насыщ. Водн. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил 2-фтор-3-формилбензоата. ЭР/МС: *m/z* 265,1 $[M+H_2O+Na]^+$.

Стадия 3. К суспензии (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)трифенилфосфония бромида (0,75 г, 1,46 мМоль) в ТГФ (22 мл) при -78 °С по каплям добавляли раствор LiHMDS (1,7 мл, 1 М в ТГФ, 1,7 мМоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1

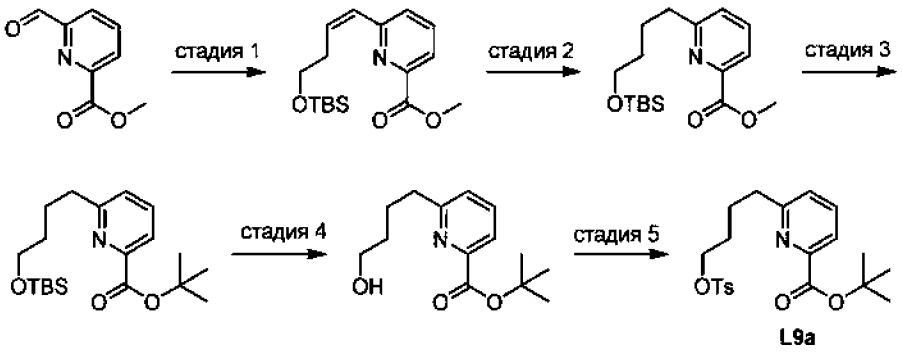
часа. Добавляли раствор трет-бутил-2-фтор-3-формилбензоата (0,30 г, 1,33 мМоль) в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0–40% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-2-фторбензоата. ЭР/МС: *m/z* 403,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 4. Смесь трет-бутил-3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-2-фторбензоата (0,35 г, 0,93 мМоль) и Pd/C (0,05 г 10% Pd/C, влажный) в EtOAc и MeOH (9 мл и 1 мл, соответственно) встряхивали на шейкере Парра при 20 фунтов на кв. дюйм H_2 в течение 3 часов. Смесь фильтровали через целит и фильтровальный слой промывали смесью EtOAc/MeOH. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-фторбензоата. ЭР/МС: *m/z* 405,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 5. К раствору трет-бутил-3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-фторбензоата (0,30 г, 0,77 мМоль) в ТГФ (7,5 мл) добавляли TBAF (1,5 мл 1 М раствора в ТГФ, 1,5 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0–50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-2-фтор-3-(4-гидроксибутил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 291,1 $[M+Na]^+$.

Стадия 6. К раствору трет-бутил 2-фтор-3-(4-гидроксибутил)бензоата (0,21 г, 0,77 мМоль), TEA (0,32 мл, 2,33 мМоль) и DMAP (0,009 г, 0,078 мМоль) в ДХМ (8 мл) при 0 °C добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0.22 г, 1.16 мМоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и ДХМ. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0–50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 2-фтор-3-(4-(тозилокси)бутил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 445,2 $[M+Na]^+$.

Получение трет-бутил 6-(4-(тозилокси)бутил)пиколинат (L9a):



Стадия 1. К суспензии (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)трифенилфосфония бромида (1,05 г, 2,03 мМоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С по каплям добавляли LiHMDS (2,2 мл 1 М раствора в ТГФ, 2,2 мМоль). Смесь перемешивали при -78°С в течение 1 часа. Добавляли метил-6-формилпиколинат (0,34 г, 2,03 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0-50% EtOAc в гексане) с получением метил 6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)пиколината. ЭР/МС: *m/z* 322,3 $[M+H]^+$.

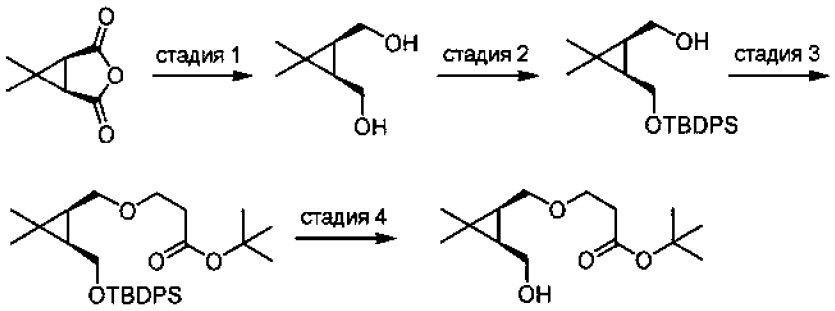
Стадия 2. Смесь метил 6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)пиколината (0,30 г, 0,93 мМоль) и Pd/C (0,05 г 10% Pd/C, влажный) в EtOAc и MeOH (18 мл и 3 мл, соответственно) встряхивали на шейкере Парра при 20 фунтов на кв. дюйм H_2 в течение 3 часов. Смесь фильтровали через целит и фильтровальный слой промывали смесью EtOAc/MeOH. Фильтрат концентрировали с получением метил 6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)пиколината. ЭР/МС: *m/z* 324,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору t-BuOH (0,07 мл, 0,75 мМоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °С добавляли n-BuLi (0,30 мл 2,5 М раствора в гексане, 0,75 мМоль), а затем раствор метил 6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)пиколината (0,24 г, 0,75 мМоль) в ТГФ (1,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа. Реакцию смесь гасили добавлением воды и смесь разводили EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0–50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)пиколината. ЭР/МС: *m/z* 366,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К раствору трет-бутил 6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)пиколината (0,18 г, 0,50 мМоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли TBAF (1,0 мл 1 М раствора в ТГФ, 1,0 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0–100% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 6-(4-гидроксибутил)пиколината. ЭР/МС: *m/z* 252,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5. К раствору трет-бутил 6-(4-гидроксибутил)пиколината (0,11 г, 0,42 мМоль), TEA (0,18 мл, 1,27 мМоль) и DMAP (0,005 г, 0,042 мМоль) в ДХМ (4,2 мл) при 0 °C добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,12 г, 0,63 мМоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и ДХМ. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0–100% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 6-(4-(тозилокси)бутил)пиколината. ЭР/МС: *m/z* 406,2 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил рац-3-(((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-2,2-диметилциклопропил)метокси)пропаноата (L10):



L10 (рацемическое)

Стадия 1. Раствор алюминийгидрида лития (2,0 М в ТГФ, 28,0 мл, 56,0 мМоль) охлаждали в атмосфере N_2 на ледяной бане. Затем по каплям добавляли 6,6-диметил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дион (2500 мг, 17,8 мМоль) в виде раствора в ТГФ (20 мл) в течение около 20 мин для поддержания внутренней температуры ниже 6 °C. Для промывки использовали дополнительное количество ТГФ (2×5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч, в течение которых истекало время нахождения на ледяной бане. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли воду (2,1 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °C. Затем медленно добавляли 15%

водный раствор NaOH (2,1 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °C. Затем медленно добавляли воду (6,6 мл). Реакционную смесь извлекали из холодной бани и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли $MgSO_4$, смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением рац-((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метанола, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 4,28 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,52 – 3,38 (м, 4H), 1,03 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,78 (ддд, J = 7,5, 5,2, 2,4 Гц, 2H).

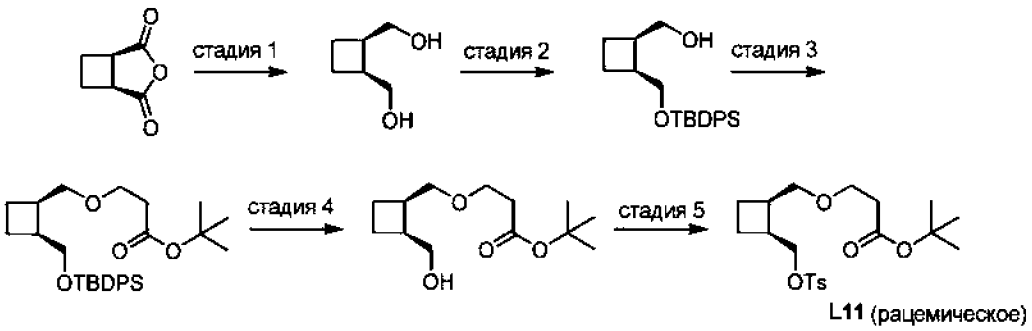
Стадия 2. рац-((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метанол (2,08 г, 16 мМоль) растворяли в ТГФ (100 мл) в атмосфере N_2 и полученный раствор охлаждали на ледяной бане. Порциями добавляли NaH в виде 60%-ной дисперсии в минеральном масле (0,735 г, 18,4 мМоль). Через 2 часа добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (4,15 мл, 0,0160 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 час реакцию гасили насыщ. Водн. NH_4Cl и разводили Et_2O. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем (0 – 40% EtOAc в гексане) позволила получить рац-((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метанол. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,68 – 7,60 (м, 4H), 7,52 – 7,39 (м, 6H), 4,21 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 3,79 (дд, J = 11,2, 6,2 Гц, 1H), 3,64 (дд, J = 11,3, 8,3 Гц, 1H), 3,46 – 3,35 (м, 2H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (с, 9H), 0,99 (с, 3H), 0,91 – 0,78 (м, 2H).

Стадия 3. рац-((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метанол (2,05 г, 5,56 мМоль) растворяли в tBuOH (25 мл) и трет-бутил проп-2-еноате (16,3 мл, 111 мМоль) и добавляли карбонат цезия (1,81 г, 5,56 мМоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и при 60 °C в течение 19 часов. Реакционную смесь разводили Et_2O и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем (0 – 30% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил рац-3-(((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метокси)пропаноат.

Стадия 4. трет-бутил рац-3-[[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2,2-диметил-циклопропил]метокси]пропаноат (2,78 г, 5,6 мМоль) растворяли в ТГФ (25 мл). Добавляли TBAF (1,0 М в ТГФ, 8,40 мл, 8,4 мМоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между Et_2O и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$,

фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем (20 – 60% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил рац-3-[[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-2,2-диметил-циклопропил]метокси]пропаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 3,54 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,50 – 3,31 (м, 4H), 2,40 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,04 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,87 – 0,73 (м, 2H).

Получение трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-((тозилокси)метил)циклобутил)метокси)пропаноата (L11):



Стадия 1. рац-((1R,2S)-циклобутан-1,2-диил)диметанол получали аналогично получению рац-((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метанола (стадия 1 **L10**), но начиная с рац-(1R,5S)-3-оксабицикло[3.2.0]гептан-2,4-диона. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 4,48 (дд, J = 5,7, 4,7 Гц, 2H), 3,64 – 3,51 (м, 2H), 3,46 – 3,36 (м, 2H), 2,52 – 2,39 (м, 2H), 1,97 – 1,81 (м, 2H), 1,63 – 1,51 (м, 2H).

Стадия 2. рац-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклобутил)метанол получали аналогично получению рац-((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метанола (стадия 2 **L10**), но начиная с рац-((1R,2S)-циклобутан-1,2-диил)диметанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,66 – 7,57 (м, 4H), 7,51 – 7,39 (м, 6H), 4,27 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 3,82 (дд, J = 10,4, 7,0 Гц, 1H), 3,69 (дд, J = 10,4, 7,0 Гц, 1H), 3,60 (ддд, J = 10,6, 6,9, 4,9 Гц, 1H), 3,46 (ддд, J = 10,6, 7,6, 5,2 Гц, 1H), 2,63 – 2,53 (м, 1H), 2,50 – 2,43 (м, 1H), 1,99 – 1,85 (м, 2H), 1,73 – 1,59 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).

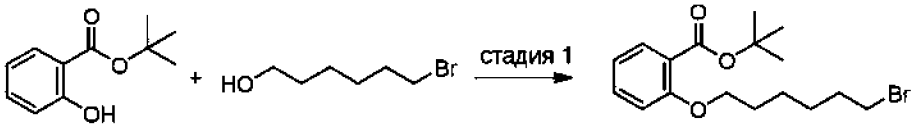
Стадия 3. трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклобутил)метокси)пропаноат получали аналогично получению трет-бутил рац-3-(((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метокси)пропаноата (стадия 3 **L10**), но начиная с рац-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклобутил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,64 – 7,59 (м, 4H), 7,50 – 7,40 (м, 6H), 3,82 – 3,73 (м, 1H), 3,72 – 3,62 (м, 1H), 3,58 –

3,51 (м, 1H), 3,48 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,46 – 3,40 (м, 1H), 2,62 – 2,52 (м, 2H), 2,34 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,97 – 1,87 (м, 2H), 1,76 – 1,60 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,00 (с, 9H).

Стадия 4. трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклобутил)метокси)пропаноат получали аналогично получению трет-бутил рац-3-[[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-2,2-диметил-циклопропил]метокси]пропаноата (стадия 4 **L10**), но начиная с трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклобутил)метокси)пропаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 4,18 (дд, J = 5,6, 5,0 Гц, 1H), 3,58 – 3,48 (м, 4H), 3,44 – 3,35 (м, 2H), 2,58 – 2,47 (м, 1H), 2,47 – 2,36 (м, 3H), 1,97 – 1,83 (м, 2H), 1,71 – 1,56 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 5. трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклобутил)метокси)пропаноат (122 мг, 0,499 мМоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл) и триметиламине (0,21 мл, 1,5 мМоль) и добавляли 4-диметиламинопиридин (15 мг, 0,12 мМоль). Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,14 г, 0,75 мМоль). Смесь перемешивали в течение 80 мин, а затем нагревали до комнатной температуры. После завершения смесь очищали непосредственно хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-рац-3-(((1R,2S)-2-((тозилокси)метил)циклобутил)метокси)пропаноата. ЭР/МС: 420,93 *m/z* $[M+Na]^+$.

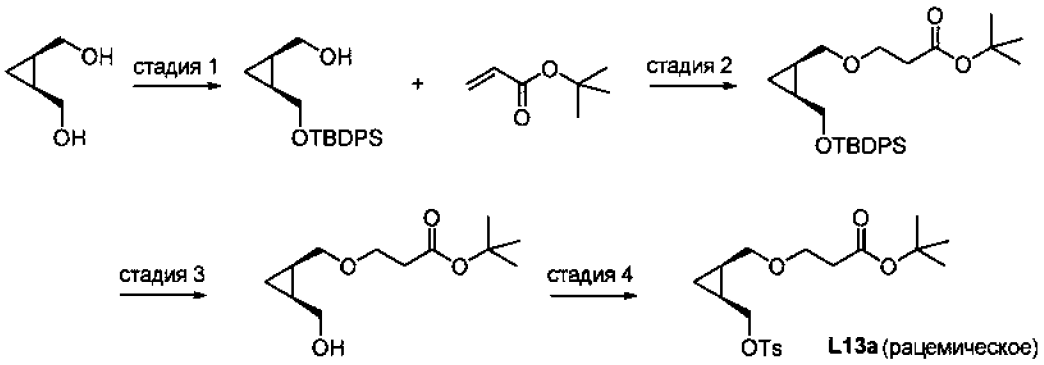
Получение трет-бутил 2-((6-бромгексил)окси)бензоата (L12):



L12

Стадия 1. PPh_3 (393 мг, 1,5 мМоль) растворяли в ТГФ (3 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли DIAD (303 мг, 1,5 мМоль), полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Желтую суспензию снова охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-гидроксибензоата (130 мг, 1 мМоль) и 6-бромгексан-1-ола (217 мг, 1,2 мМоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Очистка (гексан/диэтиловый эфир 0-10%) позволила получить трет-бутил 2-((6-бромгексил)окси)бензоат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,69 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (м, 1H), 7,01 – 6,88 (м, 2H), 4,03 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,05 – 1,75 (м, 4H), 1,61 (с, 9H), 1,60 – 1,50 (м, 4H).

Получение трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноата (L13a):



Стадия 1. К раствору цис-(циклопропан-1,2-диил)диметанола (3,0 г, 29,4 мМоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °C добавляли NaH (60%, 1,41 г, 35,2 мМоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли TBDPSCl (7,6 мл, 29,4 мМоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Медленно добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь дважды экстрагировали Et_2O. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного рац-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола, который использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 363,0 $[M+Na]^+$.

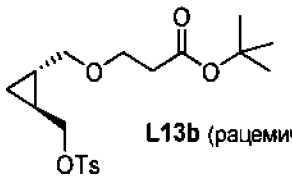
Стадия 2. К раствору рац-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (около 7,34 мМоль) в трет-BuOH (35 мл) добавляли трет-бутилакрилат (16,1 мл, 110 мМоль) и Cs_2CO_3 (2,39 мг, 7,34 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разводили EtOAc, промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–20% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)пропаноат. ЭР/МС: *m/z* 491,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. К раствору трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)пропаноата (1,4 г, 2,99 мМоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 1,0 М TBAF в ТГФ (4,5 мл, 4,48 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли этилацетат и раствор промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, а затем солевым раствором. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0 – 60% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил

рац-3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)пропаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 4,01 – 3,83 (м, 2H), 3,82 – 3,61 (м, 2H), 3,28 – 3,11 (м, 2H), 3,01 – 2,95 (м, 1H), 2,54 – 2,48 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,41 – 1,22 (м, 2H), 0,84 – 0,75 (м, 1H), 0,23 – 0,17 (м, 1H).

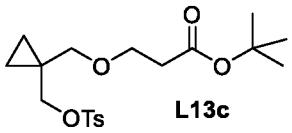
Стадия 4. К раствору трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)пропаноат (260 мг, 1.13 мМоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °C добавляли TsCl (323 мг, 1,69 мМоль), триэтиламин (0,47 мл, 3,39 мМоль) и DMAP (14 мг, 0,11 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разводили ДХМ, затем промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0 – 80% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноат. ЭР/МС: *m/z* 407,2 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,86 – 7,72 (м, 2H), 7,34 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 4,17 – 4,03 (м, 2H), 3,66 – 3,54 (м, 2H), 3,43 (дд, J = 10,7, 5,9 Гц, 1H), 3,32 (дд, J = 10,6, 6,7 Гц, 1H), 2,50 -2,40 (м, 5H), 1,44 (с, 9H), 1,32 – 1,20 (м, 2H), 0,91 – 0,81 (м, 1H), 0,32 (к, J = 5,7 Гц, 1H).

трет-бутил рац-3-(((1S,2S)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноат (L13b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L13a,** из рац-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (WO 2008115381 A1). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,78 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,96 (дд, J = 10,6, 7,1 Гц, 1H), 3,92 – 3,84 (м, 1H), 3,63 (тт, J = 6,4, 1,3 Гц, 2H), 3,32 (дд, J = 10,4, 6,3 Гц, 1H), 3,26 – 3,19 (м, 1H), 2,50 – 2,42 (м, 5H), 1,44 (с, 9H), 1,09 – 0,92 (м, 2H), 0,60 – 0,45 (м, 2H).



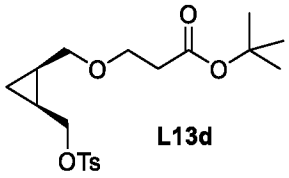
L13b (рацемическое)

трет-бутил 3-((1-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноат (L13c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L13a,** из циклопропан-1,1-диилдиметанола. ЭР/МС: *m/z* 407,2 $[M+Na]^+$.



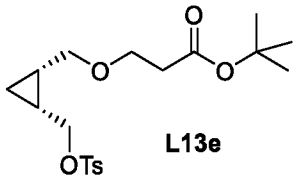
L13c

трет-бутил 3-(((1R,2S)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноат (L13d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L13a,** из ((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (J. Am. Chem. Soc. 2008, 16424). ЭР/МС: *m/z* 407,2 $[M+Na]^+$.



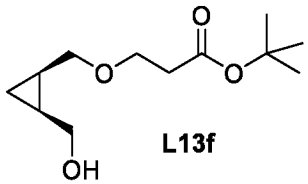
L13d

трет-бутил 3-(((1S,2R)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноат (L13e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L13a,** из ((1S,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (J. Am. Chem. Soc. 2008, 16424). ЭР/МС: *m/z* 407,2 $[M+Na]^+$.



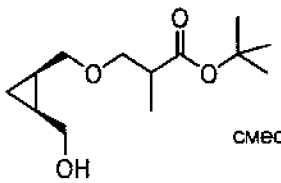
L13e

трет-бутил 3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)пропаноат (L13f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L13d, с** остановкой последовательности после стадии 3. ЭР/МС: *m/z* 253,2 $[M+Na]^+$.



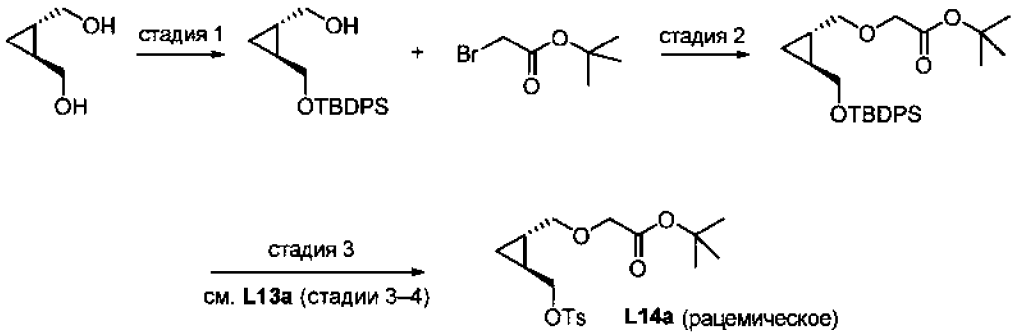
L13f

трет-бутил 3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)-2-метилпропаноат (L13g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L13a, с** использованием трет-бутилметакрилата вместо трет-бутилакрилата и с остановкой последовательности после стадии 3. ЭР/МС: *m/z* 267,2 $[M+Na]^+$.



L13g
смесь эпимеров
1:1

Получение трет-бутил рац-3-(((1R,2S)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноата (L14a):

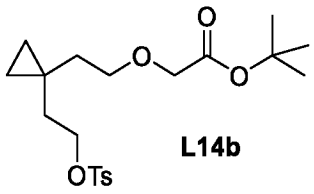


Стадия 1. К раствору транс-(циклопропан-1,2-диил)диметанола (3,0 г, 29,4 мМоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °С добавляли NaH (60% дисперсия, 1,41 г, 35,2 мМоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли TBDPSCl (7,6 мл, 29,4 мМоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Медленно добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь дважды экстрагировали Et_2O. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного рац-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола, который использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 363,0 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. К раствору рац-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (375 мг, 1,10 мМоль) и Bu_4NCl (101 мг, 0,33 мМоль) в толуоле (6 мл) при 0 °С добавляли 35% водный NaOH (6 мл). Затем по каплям добавляли трет-бутилбромацетат (0,244 мл, 1,65 мМоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разводили EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 2-(((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)ацетат. ЭР/МС: *m/z* 477,3 $[M+Na]^+$.

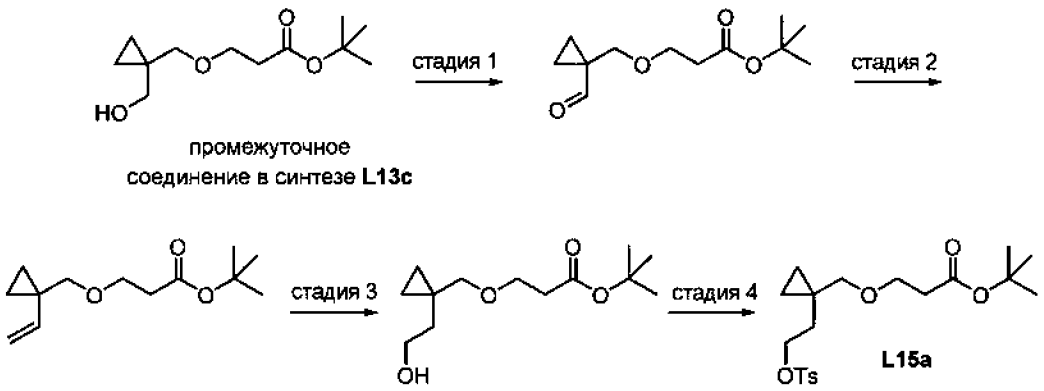
Стадия 3. трет-бутил 2-(((1S,2S)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)ацетат получали в соответствии со стадиями 3-4 промежуточного соединения **L13a** с использованием трет-бутил 2-(((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)ацетата. ЭР/МС: *m/z* 393,2 $[M+Na]^+$.

трет-бутил 2-(2-(1-(2-(тозилокси)этил)циклопропил)этокси)ацетат (L14b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L14a,** из 2,2'-(циклопропан-1,1-диил)бис(этан-1-ол). ЭР/МС: *m/z* 421,2 $[M+Na]^+$.



L14b

Получение трет-бутил 3-((1-(2-(тозилокси)этил)циклопропил)метокси)пропаноата (L15a):



Стадия 1. К раствору ДМСО (0,57 мл, 8,1 мМоль) в ДХМ (40 мл) при -78 °С добавляли оксалилхлорид (0,56 мл, 6,6 мМоль). Раствор перемешивали при -78 °С в течение 30 минут перед добавлением раствора трет-бутил 3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)пропаноата (промежуточное соединение в синтезе **L13c**, 1,16 г, 5,04 мМоль) в ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут перед добавлением Et_3N (3,5 мл, 25,2 мМоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. Медленно добавляли 1 н. HCl и смесь дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 3-((1-формилциклопропил)метокси)пропаноата, который использовали далее без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 9,03 (с, 1H), 3,76 – 3,60 (м, 4H), 2,48 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,25 – 1,06 (м, 4H).

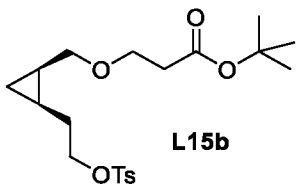
Стадия 2. К суспензии метилтрифенилфосфония бромида (1,36 г, 3,8 мМоль) в ТГФ (35 мл) при 0 °С добавляли n-BuLi (1,7 М в гексане, 2,24 мл, 3,8 мМоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 минут. По каплям добавляли раствор трет-бутил 3-((1-формилциклопропил)метокси)пропаноата (580 мг, 2,54 мМоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С и полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Затем добавляли воду

и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (0–30% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 3-((1-винилциклопропил)метокси)пропаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,63 (дд, J = 17,4, 10,7 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,68 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,49 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 0,83 – 0,52 (м, 4H).

Стадия 3. Раствор трет-бутил 3-((1-винилциклопропил)метокси)пропаноата в ТГФ добавляли к раствору 1 М борана в ТГФ при 0 °C. Раствор перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Смесь последовательно обрабатывали вода, 15% водным NaOH и 30% водным H_2O_2. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Медленно добавляли воду и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 3-((1-(2-гидроксиэтил)циклопропил)метокси)пропаноата, который использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 266,9 $[M+Na]^+$.

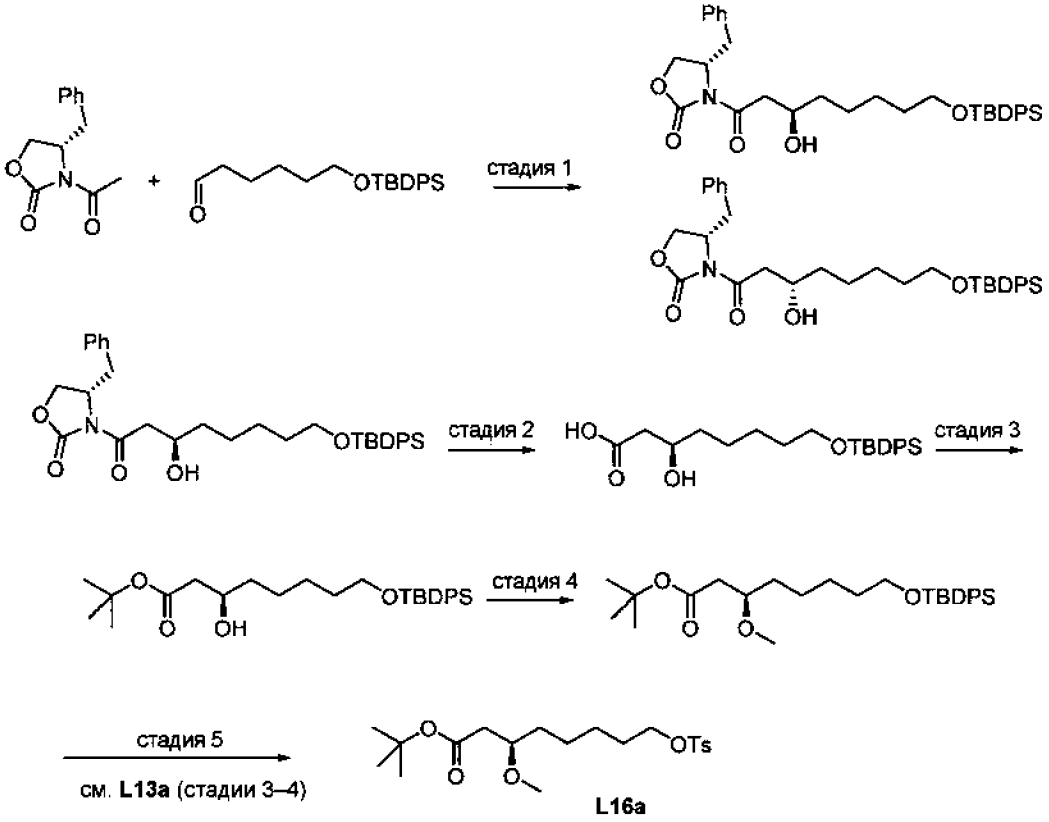
Стадия 4. трет-бутил 3-((1-(2-(тозилокси)этил)циклопропил)метокси)пропаноат получали в соответствии со стадией 4 промежуточного соединения **L13a** с использованием трет-бутил 3-((1-(2-гидроксиэтил)циклопропил)метокси)пропаноата. ЭР/МС: *m/z* 421,2 $[M+Na]^+$.

трет-бутил 3-(((1R,2R)-2-(2-(тозилокси)этил)циклопропил)метокси)пропаноат (L15b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L15a,** из трет-бутил-3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)пропаноата (промежуточное соединение в синтезе **L13d**). ЭР/МС: *m/z* 421,2 $[M+Na]^+$.



L15b

Получение трет-бутил (R)-3-метокси-8-(тозилокси)октаноата (L16a):



Стадия 1. Раствор (S)-3-ацетил-4-бензилоксазолидин-2-он (2,8 г, 13 мМоль) в ДХМ (35 мл) охлаждали до -78 °C перед добавлением $TiCl_4$ (1,43 мл, 13 мМоль). Затем добавляли DIEA (2,26 мл, 13 мМоль) и смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. Затем добавляли раствор 6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексаналя (4,6 г, 13 мМоль, J. Am. Chem. Soc. 2013, 9358) в ДХМ (5 мл). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа и гасили 40 мл 1 н. HCl. После перемешивания в течение в течение 15 мин при комнатной температуре добавляли водный NH_4Cl и реакционную смесь дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (3:1 смесь диастереоизомеров) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат в гексане) с получением (S)-4-бензил-3-((R)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктаноил)оксазолидин-2-он (основной) и (S)-4-бензил-3-((S)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктаноил)оксазолидин-2-он (второстепенный). ^{1}H ЯМР of major product (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 4H), 7,48 – 7,13 (м, 11H), 4,74 – 4,65 (м, 1H), 4,28 – 4,00 (м, 4H), 3,66 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,29 (дд, J = 13,5, 3,5 Гц, 1H), 3,17 – 2,98 (м, 2H), 2,93 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 2,81 (дд, J = 13,4, 9,4 Гц, 1H), 1,63 – 1,32 (м, 6H), 1,05 (с, 9H). ^{1}H ЯМР второстепенного продукта (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,74 – 7,58 (м, 4H), 7,48 – 7,13 (м,

11H), 4,69 (ддт, J = 10,5, 7,0, 3,3 Гц, 1H), 4,32 – 4,02 (м, 4H), 3,67 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,31 (дд, J = 13,4, 3,4 Гц, 1H), 3,17 (дд, J = 17,7, 2,5 Гц, 1H), 2,97 (дд, J = 17,5, 9,4 Гц, 1H), 2,87 – 2,68 (м, 2H), 1,69 – 1,32 (м, 6H), 1,05 (с, 9H).

Стадия 2. 30% водный раствор H_2O_2 (3,6 мл, 31,8 мМоль) добавляли к раствору $LiOH•H_2O$ (444 мг, 10,6 мМоль) в ТГФ (25 мл) и воде (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C с последующим добавлением (S)-4-бензил-3-((R)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктаноил)оксазолидин-2-она (2,43 г, 4,23 мМоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили 1 н. HCl. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной (R)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктановой кислоты, которую использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 437,3 $[M+Na]^+$.

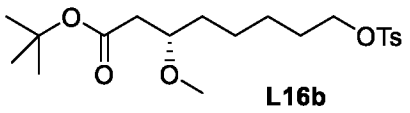
Стадия 3. Раствор (R)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктановой кислоты (800 мг, 1,93 мМоль) и трет-бутил 2,2,2-трихлорэтанимидата (1.73 мл, 9,65 мМоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Концентрирование и очистка хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил (R)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктаноат. ЭР/МС: *m/z* 493,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 4. К перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктаноата (309 мг, 0,66 мМоль) в ДМФ (3 мл) при 0 °C добавляли MeI (0.2 мл, 3,3 мМоль) и NaH (60% масляная суспензия, 66 мг, 1,6 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, разводили водой и EtOAc, затем экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0–20% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил (R)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктаноат. ЭР/МС: *m/z* 507,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 5. трет-бутил (R)-3-метокси-8-(тозилокси)октаноат (**L16a**) получали в соответствии со стадиями 3-4 промежуточного соединения **L13a** с использованием трет-бутил (R)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктаноата. ЭР/МС: *m/z* 423,2 $[M+Na]^+$.

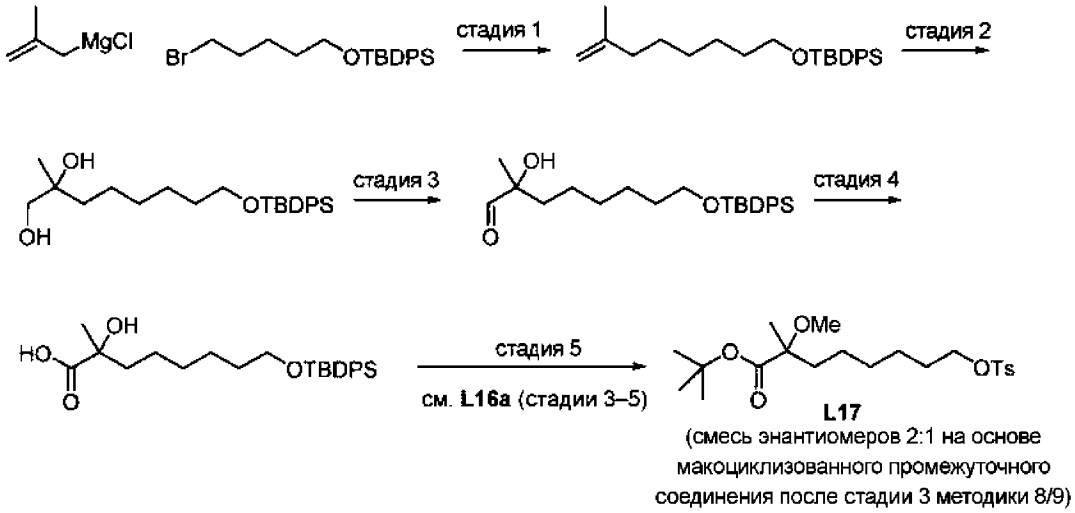
трет-бутил (S)-3-метокси-8-(тозилокси)октаноат (L16b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L16a,** из (S)-4-бензил-3-((S)-8-

((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксиоктаноил)оксазолидин-2-она. ЭР/МС: *m/z* 423,2 $[M+Na]^+$.



L16b

Получение трет-бутил-2-метокси-2-метил-8-(тозилокси)октаноата (L17, приблизительно 2:1 смесь неуказанных энантиомеров):



L17
(смесь энантиомеров 2:1 на основе макоциклизованного промежуточного соединения после стадии 3 методики 8/9)

Стадия 1. К раствору ((5-бромпентил)окси)(трет-бутил)дифенилсилана (2.0 г, 4,93 мМоль) в ТГФ (3,0 мл) при -78 °С добавляли Li_2CuCl_4 (19 мг, 0,1 мМоль). По каплям добавляли раствор хлор(2-метилаллил)магния (0,5 М в ТГФ, 19,7 мл, 9,9 мМоль) в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа, а затем 4 часов при температуре от 0 °С до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и солевым раствором, и органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (100% гексан) позволила получить трет-бутил((7-метилокт-7-ен-1-ил)окси)дифенилсилан. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,72 – 7,59 (м, 4H), 7,46 – 7,31 (м, 6H), 4,67 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,65 (тд, J = 6,7, 2,2 Гц, 2H), 1,98 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,70 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 1,61 – 1,49 (м, 2H), 1,47 – 1,20 (м, 6H), 1,04 (д, J = 2,4 Гц, 9H).

Стадия 2. AD-mix-β (1,4 г на мМоль алкена) растворяли в tBuOH (25 мл) и H_2O (25 мл) при комнатной температуре. Прозрачный раствор оранжевого цвета охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли трет-бутил((7-метилокт-7-ен-1-ил)окси)дифенилсилан (1,88 г, 4,94 мМоль). Смесь перемешивали в течение в течение ночи при температуре от 0 °С до комнатной температуры, гасили насыщенным Na_2SO_3, перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, разводили H_2O и экстрагировали EtOAc. Органические слои

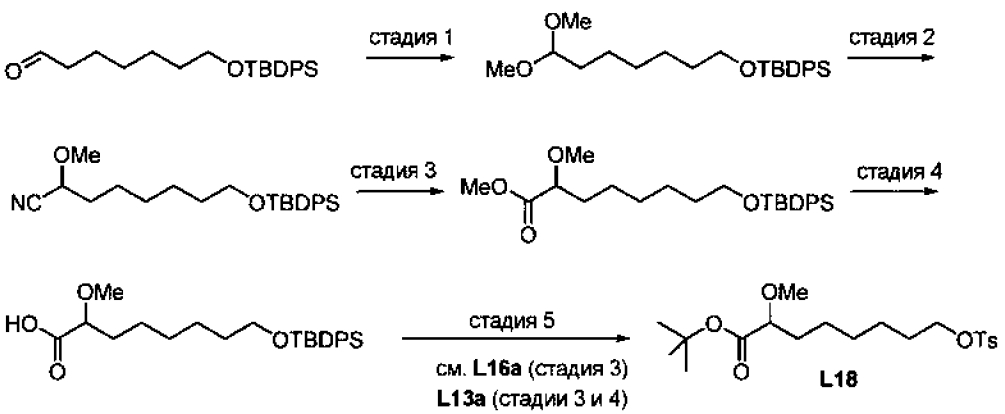
объединяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) позволила получить 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилоктан-1,2-диол. ЭР/МС: *m/z* 437,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. К раствору 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилоктан-1,2-диола (1,45 г, 3,0 мМоль), ДМСО (0,87 мл, 12,2 мМоль), и Et_3N (1,7 мл, 12,2 мМоль) в ДХМ (17 мл) добавляли комплекс триоксида серы и пиридина (1,39 г, 8,74 мМоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0 °С до комнатной температуры в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl. Смесь дважды экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) позволила получить 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидрокси-2-метилоктаналь. ЭР/МС: *m/z* 435,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 4. К раствору 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидрокси-2-метилоктаналь (934 мг, 2,26 мМоль) в tBuOH (10 мл), ТГФ (5 мл) и водой (5 мл) добавляли KH_2PO_4 (1,97 г, 11,3 мМоль), а затем 2-метил-2-бутен (1,2 мл, 11,3 мМоль). По каплям добавляли хлорит натрия (512 мг, 5,66 мМоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь распределяли между 1 н. HCl и EtOAc, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидрокси-2-метилоктановой кислоты, которую использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 451,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 5. трет-бутил 2-метокси-2-метил-8-(тозилокси)октаноат (смесь неуказанных энантиомеров приблизительно 2:1) получали в соответствии со стадиями 3-5 промежуточного соединения **L16a** с использованием 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидрокси-2-метилоктановой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 437,2 $[M+Na]^+$.

Получение трет-бутил рац-2-метокси-8-(тозилокси)октаноата (L18):



Стадия 1. Раствор 7-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гептаналя (3,64 г, 9,88 мМоль), 10-камфорсульфоновой кислоты (344 мг, 1,48 мМоль) и метанола (40 мл) в сухом ДХМ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов (исчезновение ИМ (исходного материала) по данным ТСХ). Насыщенный водный $NaHCO_3$ добавляли к реакционной смеси и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил((7,7-диметоксигептил)окси)дифенилсилан. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,66 (д, J = 7,8 Гц, 4H), 7,52 – 7,31 (м, 6H), 4,37 – 4,33 (м, 1H), 3,3,67 – 3,58 (м, 2H), 3,31 (д, J = 1,1 Гц, 6H), 1,66 – 1,49 (м, 4H), 1,45 – 1,23 (м, 6H), 1,04 (с, 9H).

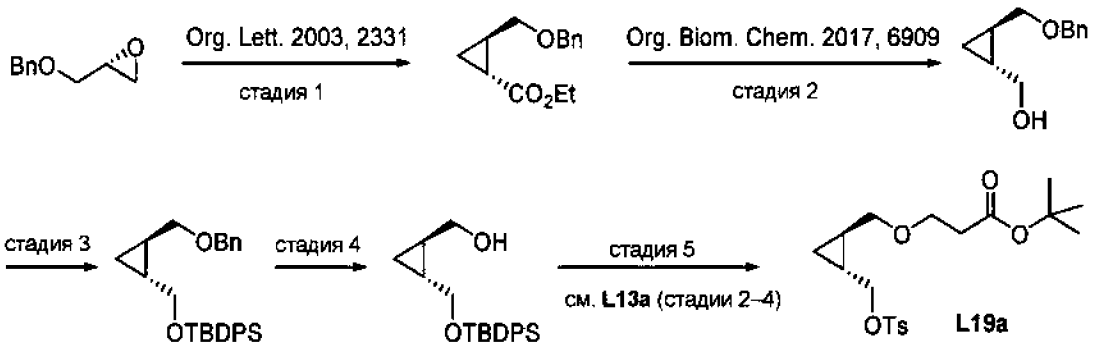
Стадия 2. Раствор трет-бутил((7,7-диметоксигептил)окси)дифенилсилан (1,5 г, 3,62 мМоль) и 2,2'-бипиридил (1,69 г, 10,9 мМоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TESOTf (1,64 мл, 7,23 мМоль) при 0 °C. После исчезновения ИМ по данным ТСХ добавляли TMSCN (1,79 г, 18,1 мМоль), раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Насыщенный водный $NaHCO_3$ добавляли к реакционной смеси и раствор экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) позволила получить 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метоксиоктаннитрил. ЭР/МС: *m/z* 432,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. Раствор 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метоксиоктаннитрил (1,4 г, 3,42 мМоль) и MeONa (25% в MeOH, 2,34 мл, 10,3 мМоль) в MeOH (17 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор 10% лимонной кислоты и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc в гексане) позволила получить метил 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метоксиоктаноат. ЭР/МС: *m/z* 465,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 4. К раствору метил 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метоксиоктаноата (331 мг, 0,748 мМоль) в ТГФ (4 мл) добавляли MeOH (4 мл) и 1 M LiOH (1,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь распределяли между 1 н. HCl и EtOAc, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метоксиоктановой кислоты, которую использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 451,1 $[M+Na]^+$.

Стадия 5. трет-бутил рац-2-метокси-8-(тозилокси)октаноат получали в соответствии со стадией 3 промежуточного соединения **L16a** и стадиями 3-4 **L13a** с использованием 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метоксиоктановой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 423,2 $[M+Na]^+$.

Получение трет-бутил 3-(((1R,2R)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноата (L19a):



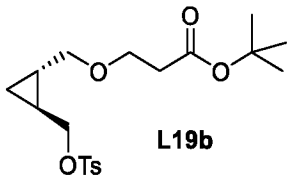
Стадии 1 и 2. См. Org. Lett. 2003, 2331 и Org. Biomol. Chem. 2017, 6909.

Стадия 3. К раствору ((1R,2R)-2-((бензилокси)метил)циклопропил)метанола (60 г, 312 мМоль) в ТГФ (420 мл) добавляли имидазол (21,2 г, 312 мМоль) и TBDPSCl (102 г, 374 мМоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (10% EtOAC в петролейном эфире) позволила получить (((1R,2R)-2-((бензилокси)метил)циклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан.

Стадия 4. К раствору (((1R,2R)-2-((бензилокси)метил)циклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан (65 г, 150 мМоль) в EtOH (455 мл) добавляли влажный Pd/C (6,5 г, 10%). Колбу дважды дегазировали, продували H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) и перемешивали при 45 °C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (10% EtOAC в петролейном эфире) позволила получить ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанол. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ 400 мгц): δ 7,70-7,67 (м, 4H), 7,44-7,38 (м, 6H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 3H), 1,35 (с, 1H), 1,06 (с, 9H), 1,00-0,96 (м, 2H), 0,47-0,40 (м, 2H).

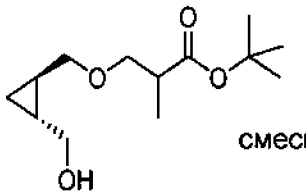
Стадия 5. трет-бутил 3-(((1R,2R)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноат получали в соответствии со стадиями 2-4 **L13a** с использованием ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола. ЭР/МС: *m/z* 407,2 $[M+Na]^+$.

трет-бутил 3-(((1S,2S)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)метокси)пропаноат (L19b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L19a,** из (S)-2-((бензилокси)метил)оксирана. ЭР/МС: *m/z* 407,2 $[M+Na]^+$.



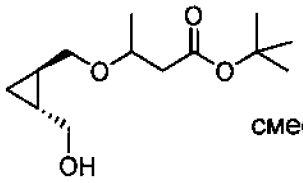
L19b

трет-бутил 3-(((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)-2-метилпропаноат (L19c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L19a, с** использованием трет-бутилметакрилата вместо трет-бутилакрилата на стадии 5. ЭР/МС: *m/z* 277,2 $[M+Na]^+$.



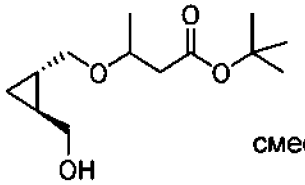
L19c
смесь эпимеров
1:1

трет-бутил 3-(((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)бутаноат (L19d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L19a, с** использованием трет-бутил (E)-бут-2-еноата вместо трет-бутилакрилата на стадии 5. ЭР/МС: *m/z* 277,2 $[M+Na]^+$.



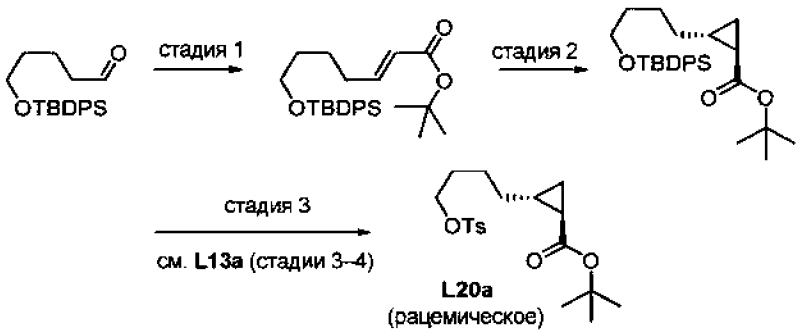
L19d
смесь эпимеров
1:1

трет-бутил 3-(((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)бутаноат (L19e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L19b, с** использованием трет-бутил (E)-бут-2-еноата вместо трет-бутилакрилата. ЭР/МС: *m/z* 277,2 $[M+Na]^+$.



L19e
смесь эпимеров
1:1

Получение трет-бутил рац-(1R,2R)-2-(4-(тозилокси)бутил)циклопропан-1-карбоксилата (L20a):



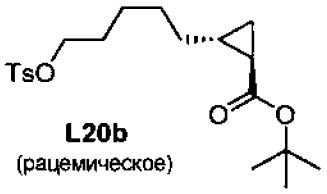
Стадия 1. трет-бутил 2-(трифенил-λ5-фосфанилиден)ацетат (1,85 г, 4,9 мМоль) добавляли к раствору 5-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипентаналя (1,67 г, 4,9 мМоль) в ТГФ (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Ее выпаривали досуха, повторно растворяли в ДХМ (8 мл) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0-15%) с получением трет-бутил (E)-7-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигепт-2-еноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ, 7,72 – 7,65 (м, 4H), 7,48 – 7,37 (м, 6H), 6,87 (дт, *J* = 15,6, 6,9 Гц, 1H), 5,74 (д, *J* = 15,6 Гц, 1H), 3,68 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,22 – 2,14 (м, 2H), 1,64 – 1,55 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,39 – 1,18 (м, 2H), 1,07 (с, 9H).

Стадия 2. Иодид триметилсульфоксония (610 мг, 2,77 мМоль) суспендировали в ДМСО (10 мл) и добавляли NaH (60% в минеральном масле, 67 мг, 2,77 мМоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли раствор трет-бутил(E)-7-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигепт-2-еноата (760 мг, 1,73 мМоль) в ДМСО (2 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 2 часов, а затем проводили обработку смесью вода/этилацетат. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 0–10%) с получением трет-бутил рац-(транс)-2-[4-[трет-бутил(дифенил)силил]оксибутил]циклопропанкарбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,68 (дд, *J* = 7,9, 1,7 Гц, 4H), 7,49 – 7,35 (м, 6H), 3,68 (тд, *J* = 6,2, 2,0 Гц, 2H), 2,94 – 2,75 (м, 2H), 2,50 – 2,32 (м, 4H), 1,58 (дд, *J* = 8,4, 5,0 Гц, 2H), 1,54 – 1,36 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,07 (с, 9H).

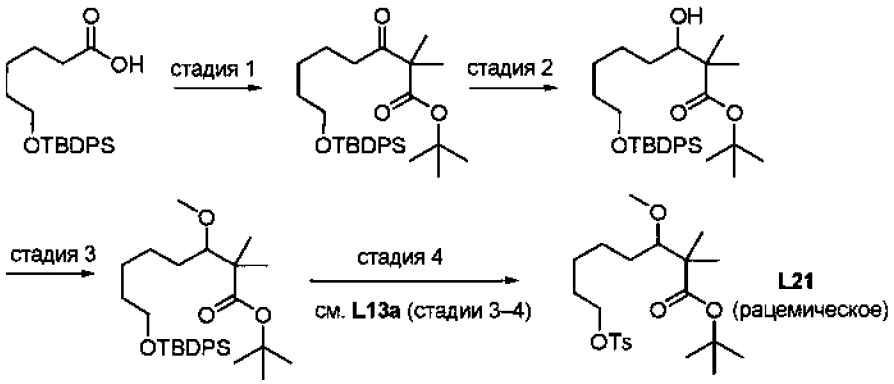
Стадия 3. трет-бутил рац-(1R,2R)-2-(4-(тозилокси)бутил)циклопропан-1-карбоксилат получали в соответствии со стадиями 3-4 **L13a** с использованием трет-бутил рац-(транс)-2-[4-[трет-бутил(дифенил)силил]оксибутил]циклопропанкарбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,81 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,04 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,48

(с, 3H), 1,74 – 1,63 (м, 1H), 1,63 – 1,55 (м, 1H), 1,51 – 1,40 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,36 – 1,15 (м, 4H), 1,08 – 1,02 (м, 1H), 0,61 – 0,55 (м, 1H).

трет-бутил рац-(1R,2R)-2-(5-(тозилокси)пентил)циклопропан-1-карбоксилат (L20b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L20a,** из 6-((трет-бутилдифенилсили)окси)гексаналя.



Получение трет-бутил рац-3-метокси-2,2-диметил-8-(тозилокси)октаноата (L21):



Стадия 1. Оксалилхлорид (226 мг, 1,78 мМоль) и ДМФА (2 капли) добавляли к раствору 6-[трет-бутил(дифенил)силил]оксигексановой кислоты (600 мг, 1,62 мМоль, Synlett 2006, 2670) в ДХМ (10 мл) при 0 °C и раствор перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ТГФ (5 мл). В отдельной колбе раствор трет-бутил-2-метилпропаноата (304 мг, 2,1 мМоль) в ТГФ (4 мл) охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли раствор LDA в ТГФ (1 М, 2,1 мл). Полученный раствор перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. Добавляли раствор хлорангидрида, полученный выше, и реакционную среду медленно нагревали до 0 °C, после чего гасили водным раствором NH_4Cl (насыщ.). После обработки остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0–15%) с получением трет-бутил-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-диметил-3-оксооктаноата.

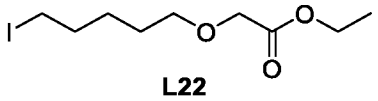
Стадия 2. $NaBH_4$ (27 мг, 0,72 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2-диметил-3-оксооктаноата (325 мг, 0,65 мМоль) при 0 °C в ТГФ/MeOH (2:1, 2 мл). Полученный раствор перемешивали до полного преобразования исходного материала. Обработка (NH_4Cl (водн.)/EtOAc) с последующей хроматографией

на силикагеле (гексан/EtOAc 5–25%) позволила получить трет-бутил-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидрокси-2,2-диметилоктаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,75 – 7,67 (м, 4H), 7,48 – 7,37 (м, 6H), 3,68 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,54 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 2,49 (шир. с, 1H), 1,68 – 1,55 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,45 – 1,23 (м, 6H), 1,17 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,07 (с, 9H).

Стадия 3. Раствор трет-бутил-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидрокси-2,2-диметилоктаноата (240 мг, 0,48 мМоль) в ТГФ (1 мл) охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,58 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли MeI (150 мг, 0,11 мМоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение часа. Обработка (NH_4Cl (водн.)/EtOAc) с последующей хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 0-10%) позволила получить трет-бутил-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-метокси-2,2-диметилоктаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,78 – 7,65 (м, 4H), 7,47 – 7,36 (м, 6H), 3,68 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,36 – 3,33 (м, 1H), 1,59 (к, *J* = 7,6 Гц, 4H), 1,47 (с, 9H), 1,46 – 1,27 (м, 4H), 1,17 (с, 3H), 1,07 (с, 9H), 1,05 (с, 3H).

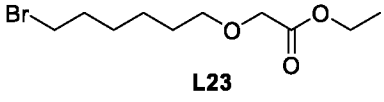
Стадия 4. трет-бутил рац-3-метокси-2,2-диметил-8-(тозилокси)октаноат получали в соответствии со стадиями 3-4 **L13a** с использованием трет-бутил 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-метокси-2,2-диметилоктаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,81 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,37 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 4,05 (тд, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,31 (дд, *J* = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,71 – 1,52 (м, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,45 – 1,25 (м, 5H), 1,15 (с, 3H), 1,03 (с, 3H).

Получение этил 2-((5-иодпентил)окси)ацетата (L22): **L22** получали, как описано в публикации Tetrahedron 2003, 53, 149.



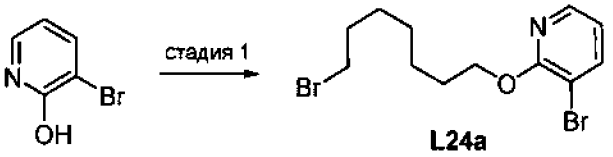
L22

Получение этил 2-((6-бромгексил)окси)ацетата (L23): **L23** получали, как описано в US4981873 (пример 12a).



L23

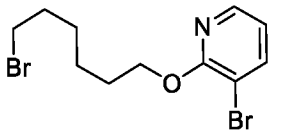
Получение 3-бром-2-((7-бромгептил)окси)пиридина (L24a):



L24a

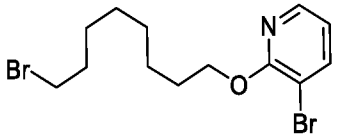
Стадия 1. 3-бромпиридин-2-ол (200 мг, 1,15 мМоль), 7-бромгептан-1-ол (0,19 мл, 1.38 мМоль), и трифенилфосфин (392 мг, 1,49 мМоль) объединяли в ТГФ (5 мл) в атмосфере N_2. По каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,29 мл, 1,5 мМоль) и полученную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь адсорбировали непосредственно на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексане) с получением 3-бром-2-((7-бромгептил)окси)пиридина. ЭР/МС: *m/z* 351,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (д, *J* = 4,7 Гц, 1Н), 8,02 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 6,93 (дд, *J* = 7,5, 5,2 Гц, 1Н), 5,19 (гепт, *J* = 6,1 Гц, 2Н), 4,31 (т, *J* = 6,6 Гц, 2Н), 1,91 – 1,67 (м, 4Н), 1,50 – 1,22 (м, 6Н).

3-бром-2-((6-бромгексил)окси)пиридин (L24b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L24a,** из 6-бромгексан-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 337,8 $[M+H]^+$.



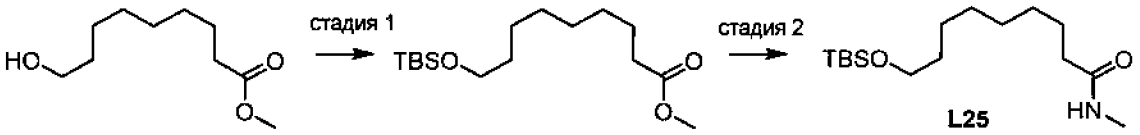
L24b

3-бром-2-((8-бромоктил)окси)пиридин (L24c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L24a,** из 8-бромоктан-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 365,9 $[M+H]^+$.



L24c

Получение 9-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилнононамида (L25):



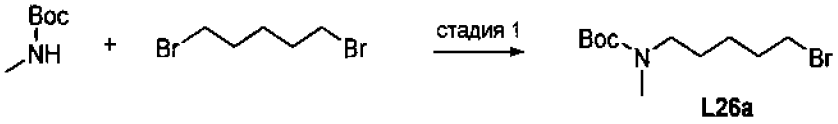
L25

Стадия 1. Раствор метил 9-гидроксинонаноата (300 мг, 1.6 мМоль), трет-бутилдиметилхлорсилана (480 мг, 3,2 мМоль) и имидазола (240 мг, 3,5 мМоль) в ДХМ (5 мл) оставляли перемешиваться в течение ночи. Добавляли солевой раствор и реакционную смесь три раза промывали ДХМ. Объединенные органические слои

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0 – 50% EtOAc в гексане) позволила получить метил 9-[трет-бутил(диметил)силил]оксинонаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,62 (с, 3H), 3,55 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,26 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,61 – 1,53 (м, 2H), 1,49 – 1,39 (м, 2H), 1,34 – 1,18 (м, 8H), 0,85 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Стадия 2. Раствор метил 9-[трет-бутил(диметил)силил]оксинонаноата (470 мг, 1,6 мМоль) и метиламина (33% в этаноле, 5,8 мл) оставляли перемешиваться в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 – 100% EtOAc в гексане) с получением 9-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-метил-нонамида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,35 (с, 1H), 3,55 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,76 (д, J = 2,9 Гц, 2H), 2,11 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,62 – 1,55 (м, 2H), 1,51 – 1,41 (м, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

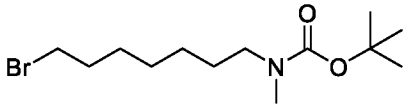
Получение трет-бутил (5-бромпентил)(метил)карбамата (L26a):



L26a

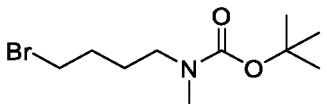
Стадия 1. Трет-бутил метилкарбамат (656 мг, 5 мМоль) растворяли в ДМФ/ТГФ (2:1, 20 мл) и охлаждали до 0 °C в атмосфере аргона. Добавляли NaH (60% дисперсия, 240 мг, 6 мМоль) и оставшуюся суспензию перемешивали в течение 1 часа при 0 °C, после чего сразу же добавляли 1,5-дибромпентан (12,8 г, 20 мМоль). Полученный раствор перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение часа. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и после обработки остаток очищали колоночной хроматографией (гексан:диэтиловый эфир, 0–10%) с получением трет-бутил(5-бромпентил)(метил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,23 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 1,98 – 1,82 (м, 2H), 1,61 – 1,50 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,49 – 1,39 (м, 2H).

трет-бутил (7-бромгептил)(метил)карбамат (L26b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L26a,** из 1,7-дибромгептана. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 1,97 – 1,81 (м, 2H), 1,60 – 1,49 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,44 – 1,27 (м, 6H).



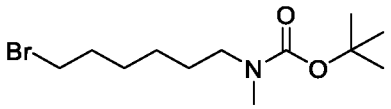
L26b

трет-бутил (4-бромбутил)(метил)карбамат (L26c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L26a,** из 1,4-дибромбутана. Также представлено в J. Med. Chem. 2013, 56, 5115.



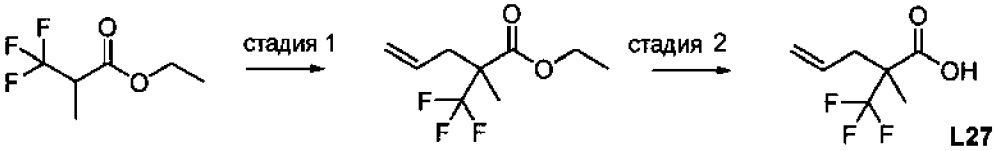
L26c

трет-бутил (6-бромгексил)(метил)карбамат (L26d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L26a,** из 1,6-дибромгексана. Также представлено в J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1: Org. Bio-Org. Chem. 1995, 20, 2581.



L26d

Получение 2-метил-2-(трифторметил)пент-4-еновой кислоты (L27):



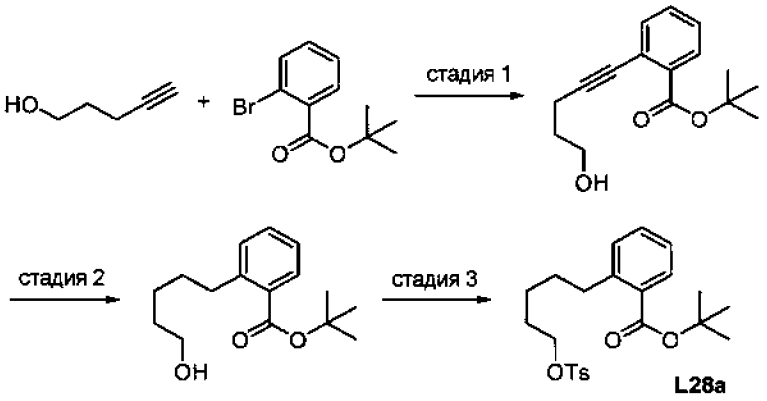
L27 (рацемическое)

Стадия 1. Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (135 мг, 0,15 мМоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (366 мг, 0,59 мМоль) и молекулярные сита 5Å (высушенные при 100°C в глубоком вакууме перед использованием) растворяли в ТГФ в атмосфере N_2. Добавляли этил 3,3,3-трифтор-2-метилпропаноат (1,0 г, 5,9 мМоль) и аллилэтилкарбонат (0,97 мл, 7,4 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит и концентрировали. Очистка силикагелем (0 – 10% EtOAc в гексане) позволила получить этил 2-метил-2-(трифторметил)пент-4-еноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 5,68 (ддт, J = 17,2, 10,1, 7,3 Гц, 1H), 5,29 – 5,11 (м, 2H), 4,19 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,67 (дд, J = 13,8, 7,1 Гц, 1H), 2,44 (дд, J = 13,8, 7,6 Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,21 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. 2-метил-2-(трифторметил)пент-4-еноат (520 мг, 2,47 мМоль) растворяли в ТГФ (10 мл), MeOH (5 мл) и воде (5 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (560 мг, 13,3 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 38 часов добавляли 3 М водный раствор хлористоводородной кислоты (6,2 мл, 19 мМоль) и реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-метил-2-(трифторметил)пент-4-еновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 мгц,

ДМСО-d6) δ 13,50 (с, 1H), 5,70 (ддт, J = 17,2, 10,0, 7,4 Гц, 1H), 5,27 – 5,11 (м, 2H), 2,63 (дд, J = 13,8, 7,0 Гц, 1H), 2,41 (дд, J = 13,8, 7,6 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H).

Получение трет-бутил 2-(5-(тозилокси)пентил)бензоата (L28a):



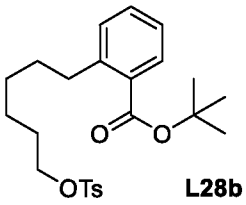
Стадия 1. Смесь трет-бутил-2-бромбензоата (1,00 г, 3,89 мМоль), пент-4-ин-1-ола (0,491 г, 5,83 мМоль) и трициклогексилфосфина (0,044 г, 0,156 мМоль) в триэтиламине (8 мл) барботировали N_2 в течение 3 мин. Добавляли иодид меди(I) (0,030 г, 0,156 мМоль) и дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (0,055 г, 0,078 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили смесью вода/EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 283,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. Раствор трет-бутил-2-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)бензоата (1,01 г, 3,89 мМоль) в EtOH (20 мл) барботировали N_2 в течение 3 мин. Добавляли гидроксид палладия на угле (0,273 г 20% $Pd(OH)_2/C$). Смесь встряхивали на шейкере Парра при 40 фунтов на кв. дюйм H_2 в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтровальный слой промывали смесью EtOAc/MeOH. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-2-(5-гидроксипентил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 287,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-2-(5-гидроксипентил)бензоата (0,947 г, 3,58 мМоль), TEA (1,50 мл, 10,7 мМоль) и DMAP (0,044 г, 0,358 мМоль) в ДХМ (18 мл) при 0° добавляли пара-толуолсульфонилхлорид (1,02 г, 5,37 мМоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили смесью ДХМ/вода. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на

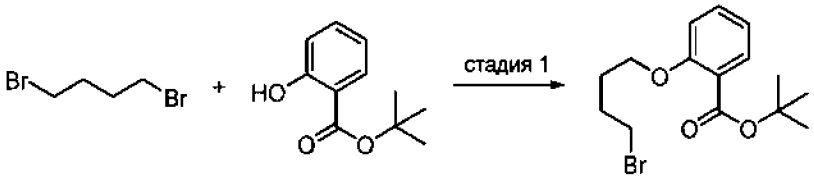
силикагеле с получением трет-бутил-2-(5-(тозилокси)пентил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 441,2 $[M+Na]^+$.

трет-бутил 2-(6-(тозилокси)гексил)бензоат (L28b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L28a, c** использованием гекс-5-ин-1-ола вместо пент-4-ин-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 455,2 $[M+Na]^+$.



L28b

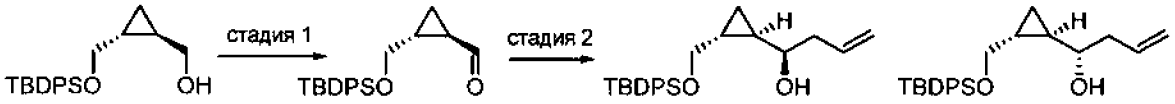
трет-бутил 2-(4-бромбутокси)бензоат (L29):



L29

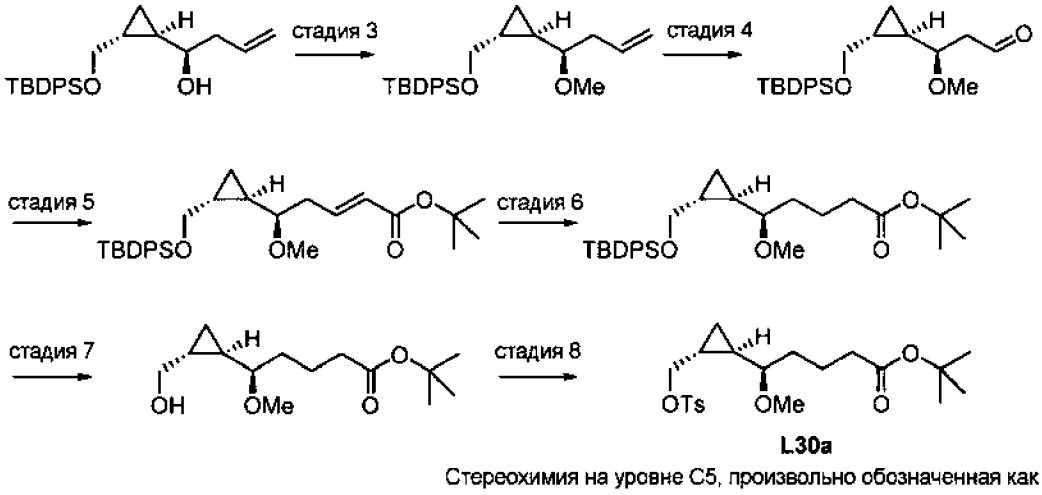
Стадия 1. К смеси трет-бутил-2-гидроксибензоата (0,500 г, 2,57 мМоль) и карбоната калия (0,717 г, 5,15 мМоль) в MeCN (25 мл) добавляли 1,4-дибромбутан (0,46 мл, 3,9 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили смесью EtOAc/вода. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-(4-бромбутокси)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 351,1, 353,1 $[M+Na]^+$.

Получение трет-бутил (R)-5-метокси-5-((1R,2R)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)пентаноата (L30a):



смесь 1:1 (с возможностью разделения хроматографией на силикагеле)

Затем каждый изомер по отдельности помещали в эту последовательность:



L30a

Стереохимия на уровне C5, произвольно обозначенная как *R*

Стадия 1. Раствор оксалилхлорида (9,35 мл, 18,7 мМоль) в дихлорметане (175 мл) охлаждали до -78 °C. Добавляли по каплям диметилсульфоксид (2,56 мл, 36 мМоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °C. Добавляли ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанол (промежуточное соединение в синтезе **L19a**, 4,90 г, 14,4 мМоль) в дихлорметане и смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °C. Добавляли триэтиламин (10 мл, 71,9 мМоль), сосуд нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 90 минут. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением (1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 9,09 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,71 – 7,64 (м, 4H), 7,50 – 7,37 (м, 6H), 3,79 (дд, J = 10,9, 4,7 Гц, 1H), 3,66 (дд, J = 10,9, 5,4 Гц, 1H), 1,91 – 1,70 (м, 2H), 1,32 – 1,20 (м, 1H), 1,15 – 1,10 (м, 1H), 1,07 (с, 9H).

Стадия 2. Раствор (1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида (677 мг, 2 мМоль) растворяли в диэтиловом эфире (40 мл) охлаждали до -78 °C. Добавляли 1 М раствор аллилмагнийхлорида в метилтетрагидрофуране (4 мл,

4 мМоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 4 часов. Смесь разводили водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с диастереомером, элюирующимся по отдельности в смеси около 1:1. Первое элюирование было произвольно обозначено как R.

Стадия 3. Раствор (R)-1-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)бут-3-ен-1-ола (694 мг, 1,82 мМоль) в тетрагидрофуране (6 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере аргона. Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид натрия (2,19 мл, 2,19 мМоль) с последующим добавлением йодметана (0,25 мл, 4,01 мМоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,70 (м, J = 6,3, 1,8 Гц, 4H), 7,48 – 7,35 (м, 6H), 5,92 (м, J = 17,2, 10,2, 7,0 Гц, 1H), 5,15 – 4,99 (м, 2H), 3,68 (дд, J = 10,7, 5,7 Гц, 1H), 3,52 (дд, J = 10,7, 6,6 Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,65 (м, J = 8,6, 6,5, 5,3 Гц, 1H), 2,36 (м, J = 7,4, 1,3 Гц, 2H), 1,20 – 1,11 (м, 1H), 1,07 (с, 9H), 0,77 – 0,70 (м, 1H), 0,37 (м, J = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 0,28 (м, J = 8,5, 5,1 Гц, 1H).

Стадия 4. К раствору трет-бутил(((1R,2R)-2-((R)-1-метоксибут-3-ен-1-ил)циклопропил)метокси)дифенилсилана (281 мг, 0,712 мМоль) в 6 мл смеси тетрагидрофуран/вода 2:1 добавляли осмат калия (VI) (7,87 мг, 0,021 мМоль) и периодат натрия (457 мг, 2,14 мМоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа до полного превращения. Реакционную смесь разводили этилацетатом, гасили тиосульфатом натрия и оставляли перемешиваться в течение ночи. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 9,80 (дд, J = 2,7, 2,0 Гц, 1H), 7,73 – 7,62 (м, 4H), 7,42 (м, J = 13,2, 7,5, 6,6, 0,9 Гц, 6H), 3,80 – 3,69 (м, 1H), 3,49 – 3,42 (м, 4H), 3,12 (м, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 2,71 (м, J = 15,9, 8,1, 2,7 Гц, 1H), 2,59 (м, J = 15,9, 4,2, 2,0 Гц, 1H), 1,23 – 1,18 (м, 1H), 1,06 (д, J = 1,7 Гц, 9H), 0,84 – 0,73 (м, 1H), 0,40 (м, J = 8,8, 5,1 Гц, 1H), 0,27 (м, J = 8,7, 5,2 Гц, 1H).

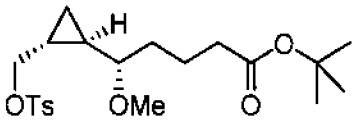
Стадия 5. К раствору (R)-3-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-3-метоксипропаналя (308 мг, 0,777 мМоль) в ТГФ (6 мл) добавляли трет-бутоксикарбонилметилен)трифенилфосфоран (439 мг, 1,17 мМоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,69 (м, J = 6,3, 1,8 Гц, 4H), 7,46 – 7,37 (м, 6H), 6,92 (м, J = 15,6, 7,2 Гц, 1H), 5,81 (м, J = 15,6, 1,5 Гц, 1H), 3,69 (дд, J = 10,8, 5,6 Гц, 1H), 3,50 (дд, J = 10,7, 6,6 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,68 (м, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 2,45 (м, J = 6,7, 6,1, 1,7 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,20 – 1,11 (м, 1H), 1,06 (с, 9H), 0,74 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 0,39 (м, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 0,25 (м, J = 8,6, 5,1 Гц, 1H).

Стадия 6. К раствору трет-бутил-(R,E)-5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-5-метоксипент-2-еноата (199 мг, 0,777 мМоль) в этилацетате (2 мл), добавляли 5% палладий на угле (100 мг, 0,094 мМоль) и смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит, промывая этилацетатом. Органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,69 (м, J = 8,0, 1,7 Гц, 4H), 7,47 – 7,33 (м, 6H), 3,67 (дд, J = 10,7, 5,8 Гц, 1H), 3,50 (дд, J = 10,7, 6,7 Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,55 (м, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 2,23 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,76 (дд, J = 13,2, 7,5 Гц, 1H), 1,69 – 1,62 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,18 – 1,10 (м, 1H), 1,06 (с, 9H), 1,00 – 0,92 (д,2H), 0,69 (м, J = 8,9, 4,8 Гц, 1H), 0,35 (м, J = 9,3, 5,0 Гц, 1H), 0,24 (м, J = 8,5, 5,1 Гц, 1H).

Стадия 7. К раствору трет-бутил-(R)-5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-5-метоксипентаноата (146 мг, 0,295 мМоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 0,442 мл, 0,442 мМоль) и оставляли перемешиваться в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. Фильтрация и выпаривание растворителей позволили получить неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,57 – 3,49 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,60 (м, J = 8,4, 5,7 Гц, 1H), 2,25 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,71 – 1,56 (м, 4H), 1,46 (с, 9H), 1,20 (м, J = 8,5, 6,7, 4,8 Гц, 1H), 0,80 – 0,66 (м, 1H), 0,42 (м, J = 27,9, 8,4, 5,0 Гц, 2H).

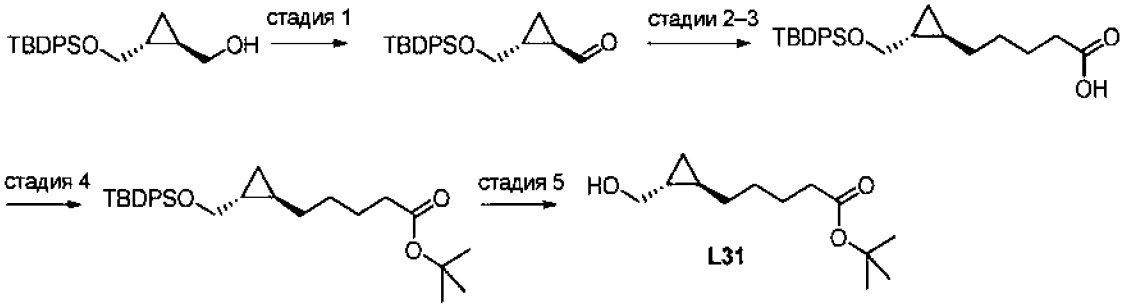
Стадия 8. Раствор трет-бутил-(R)-5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-5-метоксипентаноата (52 мг, 0,201 мМоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до 0 °C в течение 10 минут. Добавляли 4-(диметиламино)пиридин (35,7 мг, 0,302 мМоль) и п-толуолсульфонилхлорид (42,2 мг, 0,221 мМоль). Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. Фильтрация и выпаривание растворителей позволили получить неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (R)-5-метокси-5-((1R,2R)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)пентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,40 – 7,33 (м, 2H), 4,01 – 3,86 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,59 (м, J = 8,0, 5,7 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,22 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,75 – 1,50 (м, 4H), 1,46 (с, 9H), 1,21 (м, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 0,75 (м, J = 8,4, 5,8, 4,3 Гц, 1H), 0,49 – 0,38 (м, 2H).

трет-бутил (S)-5-метокси-5-((1R,2R)-2-((тозилокси)метил)циклопропил)пентаноат (L30b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L30a**. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,85 – 7,76 (м, 2H), 7,40 – 7,33 (м, 2H), 4,01 – 3,85 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,59 (дт, J = 8,0, 5,7 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,22 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,74 – 1,50 (м, 4H), 1,24 – 1,16 (м, 1H), 0,75 (тдд, J = 8,4, 5,8, 4,3 Гц, 1H), 0,45 (ддт, J = 12,6, 8,2, 5,4 Гц, 2H).



L30b (стереохимия на уровне C5, произвольно обозначенная как *S*)

Получение трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пентаноата (L31):



Стадия 1. Раствор оксалилхлорида (9,35 мл, 18,7 мМоль) в дихлорметане (175 мл) охлаждали до -78 °C. Добавляли по каплям диметилсульфоксид (2,56 мл, 36 мМоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °C. Добавляли ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанол (4,90 г, 14,4 мМоль) в дихлорметане и смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °C. Добавляли

триэтиламин (10 мл, 71,9 мМоль), сосуд нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 90 минут. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением (1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 9,09 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,71 – 7,64 (м, 4H), 7,50 – 7,37 (м, 6H), 3,79 (м, J = 10,9, 4,7 Гц, 1H), 3,66 (м, J = 10,9, 5,4 Гц, 1H), 1,91 – 1,70 (м, 2H), 1,32 – 1,20 (м, 1H), 1,15 – 1,10 (м, 1H), 1,07 (с, 9H).

Стадия 2. Раствор (3-карбоксипропил)трифенилфосфония бромида (5,09 г, 11,8 мМоль) в смеси тетрагидрофуран:диметилсульфоксид (4:1) (50 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли 1,0 М раствор трет-бутоксида калия в тетрагидрофуране (23,7 мл, 23,7 мМоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов. Добавляли (1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегид (2,51 г, 7,41 мМоль) при 0 °C и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением 5-((1S,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пент-4-еновой кислоты с соотношением Z:E 8:2. ЭР/МС: *m/z* 409,5 $[M+H]^+$.

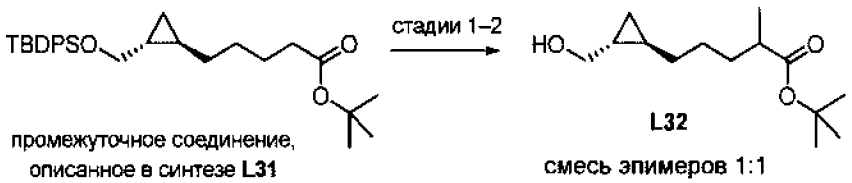
Стадия 3. К раствору 5-((1S,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пент-4-еновой кислоты (1,60 г, 3,90 мМоль) в изопропилацетате (36 мл) добавляли платину, 5% масс. на активированном угле (305 мг, 1,56 мМоль) и помещали в атмосферу H_2 при 20 фунтов кв. дюйм и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (элюент: MeCN/H_2O) с получением 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентановой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 411,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К раствору 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентановой кислоты (1000 мг, 2,44 мМоль) в тетрагидрофуране (28 мл) добавляли 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину

(3,26 мл, 14,6 мМоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали для удаления образовавшихся твердых веществ, промывая этилацетатом. Органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtAOc/гексан) с получением трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентаноата. ЭР/МС: *m/z* 467,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,69 (м, J = 7,9, 1,5 Гц, 4H), 7,48 – 7,35 (м, 6H), 3,63 (м, J = 10,7, 5,9 Гц, 1H), 3,44 (м, J = 10,7, 6,8 Гц, 1H), 2,22 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,61 (м, J = 17,7, 10,0, 4,9 Гц, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,43 – 1,35 (м, 2H), 1,23 – 1,13 (м, 1H), 1,07 (с, 9H), 0,79 (м, J = 8,6, 6,2, 4,7 Гц, 1H), 0,57 – 0,48 (м, 1H), 0,25 (м, J = 32,5, 8,3, 4,8 Гц, 2H).

Стадия 5. трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пентаноат получали в соответствии со стадией 2 **L33** с использованием трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентаноата.

Получение трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2-метилпентаноата (L32):

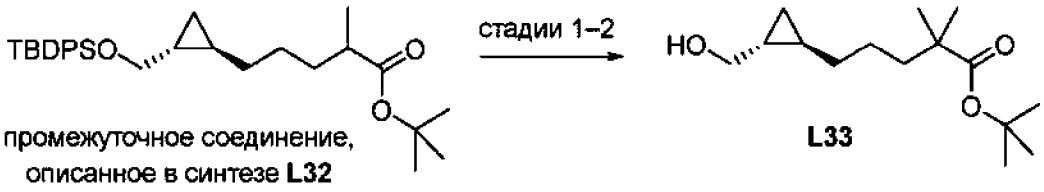


Стадия 1. В сухую колбу, заполненную тетрагидрофураном (5 мл) в атмосфере аргона, охлажденную до -78 °C, добавляли 1M диизопропиламид лития в ТГФ/гексане (1,84 мл, 1,84 мМоль), затем по каплям добавляли DMPU (0,09 мл, 0,74 мМоль) и трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентаноат (промежуточное соединение, описанное в синтезе **L31**, 0,343 г, 0,74 мМоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. По каплям добавляли метилйодид (0,14 мл, 2,21 мМоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при -78 °C, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2-метилпентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,77 – 7,61 (м, 4H), 7,50 – 7,32 (м, 6H), 3,61 (м, J = 10,7, 6,0 Гц, 1H), 3,47 (м, J = 10,7, 6,7 Гц, 1H), 2,31 (м, J = 7,2, 5,6 Гц, 1H), 1,63 (м, J = 12,1, 7,4,

2,4 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,43 – 1,35 (м, 3H), 1,27 – 1,18 (м, 2H), 1,11 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,07 (с, 9H), 0,79 (м, J = 11,0, 5,3, 4,8 Гц, 1H), 0,53 (м, J = 7,3, 3,8 Гц, 1H), 0,30 (м, J = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 0,21 (м, J = 9,2, 4,8 Гц, 1H).

Стадия 2. трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2-метилпентаноат получали в соответствии со стадией 2 **L33** с использованием трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2-метилпентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,54 – 3,38 (м, 3H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,40 (м, J = 7,3, 5,7, 4,1, 2,0 Гц, 1H), 1,22 (к, J = 6,9 Гц, 2H), 1,12 (м, J = 7,0, 1,1 Гц, 3H), 0,94 – 0,80 (м, 3H), 0,69 – 0,57 (м, 1H), 0,42 – 0,35 (м, 1H), 0,35 – 0,29 (м, 1H).

Получение трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноата (L33):

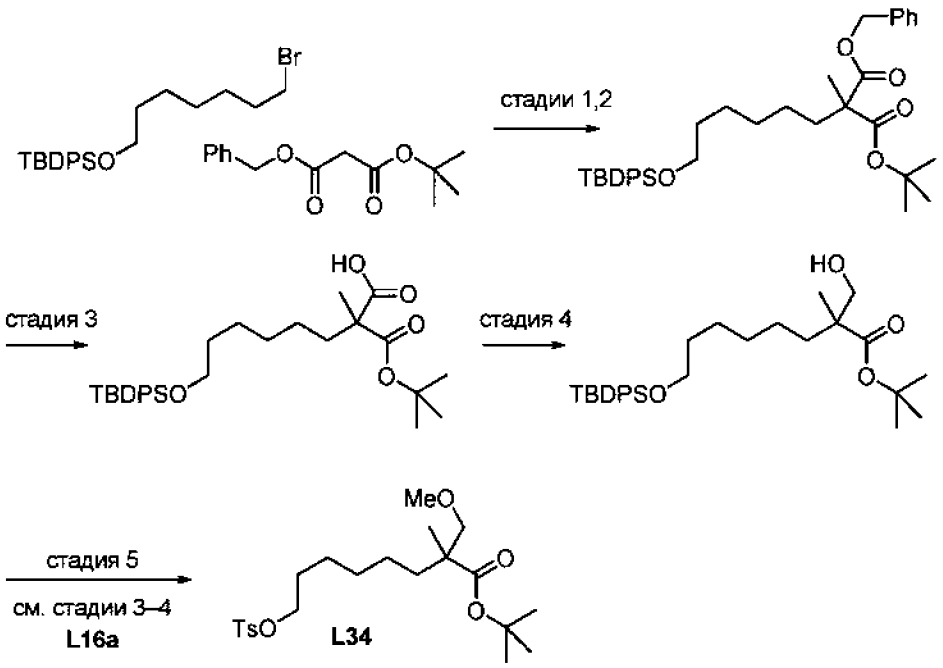


Стадия 1. В сухую колбу, заполненную тетрагидрофураном (5 мл) в атмосфере аргона, охлажденную до -78 °C, добавляли 1M диизопропиламид лития в ТГФ/гексане (1,84 мл, 1,84 мМоль), затем по каплям добавляли DMPU (0,09 мл, 0,74 мМоль) и трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2-метилпентаноат (промежуточное соединение в синтезе **L32**, 0,354 г, 0,74 мМоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. По каплям добавляли метилйодид (0,14 мл, 2,21 мМоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °C, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,69 (м, J = 7,8, 1,7, 0,9 Гц, 4H), 7,46 – 7,37 (м, 6H), 3,60 (м, J = 10,7, 6,2 Гц, 1H), 3,49 (м, J = 10,7, 6,6 Гц, 1H), 1,52 – 1,48 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,38 – 1,25 (м, 3H), 1,24 – 1,16 (м, 2H), 1,12 (с, 6H), 1,07 (с, 9H), 0,84 – 0,75 (м, 1H), 0,58 – 0,49 (м, 1H), 0,30 (м, J = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 0,21 (м, J = 8,2, 4,8 Гц, 1H).

Стадия 2. К раствору трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноата (224 мг,

0,45 мМоль), растворенного в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли 1 М раствор TBAF в тетрагидрофуране (1,13 мл, 1,13 мМоль) и перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь распределяли между диэтиловым эфиром и насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Собранные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 5-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,53 – 3,39 (м, 2H), 1,56 – 1,50 (м, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,41 – 1,25 (м, 2H), 1,20 (п, J = 6,4 Гц, 1H), 1,14 (с, 6H), 0,85 (м, J = 11,8, 7,3, 3,6 Гц, 1H), 0,69 – 0,58 (м, 1H), 0,39 (м, J = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 0,32 (м, J = 8,2, 4,9 Гц, 1H).

Получение трет-бутил 2-(метоксиметил)-2-метил-8-(тозилокси)октаноата (L34):



Стадия 1. К раствору бензил-трет-бутилмалоната (2,98 г, 11,9 мМоль) в ДМФ (60 мл) при 0 °C добавляли NaH (60%, 457 мг, 11,9 мМоль). После перемешивания в течение 1 часа при 0 °C добавляли ((7-бромгептил)окси)(трет-бутил)дифенилсилан и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAC в гексане) позволила получить 1-бензил 3-(трет-бутил) 2-(6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексил)малонат. ЭР/МС: *m/z* 611,4 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. 1-бензил 3-(трет-бутил) 2-(6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексил)-2-метилмалонат получали в соответствии с той же предыдущей стадией, начиная с 1-бензил

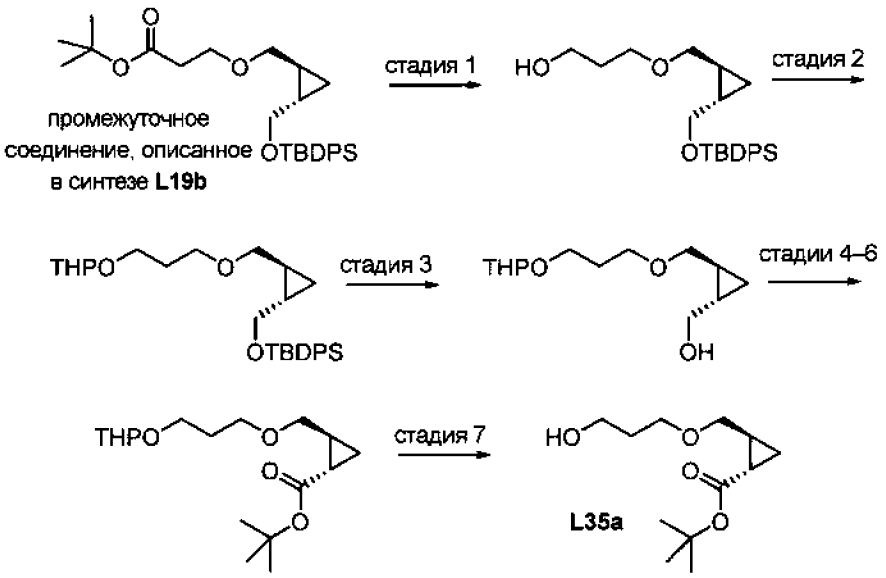
3-(трет-бутил) 2- (6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексил)малоната и с использованием метилйодида вместо ((7-бромгептил)окси)(трет-бутил)дифенилсилана. ЭР/МС: *m/z* 625,4 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,70 – 7,63 (м, 4H), 7,45 – 7,28 (м, 11H), 5,21 – 5,07 (ABq, 2H), 3,63 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,85 – 1,77 (м, 2H), 1,58 – 1,46 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,37 – 1,14 (м, 6H), 1,04 (с, 9H).

Стадия 3. 2-(трет-бутоксикарбонил)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилоктановую кислоту получали в соответствии со стадией 4 **A5a** с использованием 1-бензил-3-(трет-бутил)-2-(6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексил)-2-метилмалоната вместо бензил-(3S,4R)-4-(2,2-дифторэтокси)-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 535,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 4. К раствору 2-(трет-бутоксикарбонил)-8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилоктановой кислоты (3,91 г, 7,6 мМоль) в ТГФ (25 мл) при 0 °C добавляли 4-метилморфолин (1,26 мл, 11,4 мМоль) и этилхлорформиат (1,09 мл, 11,4 мМоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут с последующим фильтрованием. Фильтрат охлаждали до 5 °C, затем добавляли воду (7 мл) и $NaBH_4$ (1,10 г, 26,7 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-70% EtOAC в гексане) позволила получить трет-бутил 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-2-метилоктаноат. ЭР/МС: *m/z* 521,4 $[M+Na]^+$.

Стадия 5. трет-бутил 2-(метоксиметил)-2-метил-8-(тозилокси)октаноат получали в соответствии со стадиями 3-4 **L16a с** использованием трет-бутил 8-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-2-метилоктаноата. ЭР/МС: *m/z* 451,3 $[M+Na]^+$.

Получение трет-бутил (1S,2S)-2-((3-гидроксипропокси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (L35a):



Стадия 1. К раствору трет-бутил-3-(((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)пропаноата (3,7 г, 7,9 мМоль, промежуточное соединение в синтезе **L19b**) в ТГФ (40 мл) при 0 °C добавляли $LiAlH_4$ (2,0 М в ТГФ, 4,34 мл, 8,7 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Реакцию гасили, используя обработку Физера в соответствии с X г $LiAlH_4$: 1. Разбавить эфиром и охладить до 0°C; 2. Медленно добавить X мл воды (0,330 мл);. 3. Добавить X мл 15% водного раствора NaOH (0,330 мл); 4. Добавить 3X мл воды (0,990 мл); 4. Нагреть до комнатной температуры и перемешивать в течение 15 мин; 6. Добавить $MgSO_4$, перемешивать в течение 10 минут, отфильтровать и концентрировать. Неочищенный 3-(((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)пропан-1-ол использовали на следующей стадии. ЭР/МС: *m/z* 421,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. Раствор 3-(((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)пропан-1-ола (1,45 г, 3,6 мМоль), 3,4-дигидро-2H-пиран (0,5 мл, 5,5 мМоль) и PPTS (45 мг, 0,18 мМоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAC в гексане) позволила получить трет-бутилдифенил(((1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропил)метокси)силан. ЭР/МС: *m/z* 505,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. К раствору трет-бутилдифенил(((1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропил)метокси)силана (1,29 г, 2,67 мМоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 1М раствор тетра-н-бутиламмония фторида в тетрагидрофуране (4,0 мл) и перемешивали в течение 90 минут. Реакцию гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAC в гексане) позволила получить ((1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропил)метанол. ЭР/МС: *m/z* 267,2 $[M+Na]^+$.

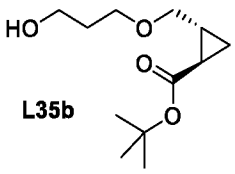
Стадия 4. К раствору ((1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропил)метанола (420 мг, 1,72 мМоль) в ДХМ (8 мл) при 0 °C добавляли ДМСО (0,43 мл, 6,02 мМоль), Et_3N (0,84 мл, 6,02 мМоль) и комплекс триоксида серы и пиридина (684 мг, 4,30 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный (1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропан-1-карбальдегид использовали на следующей стадии. ЭР/МС: *m/z* 265,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 5. К раствору (1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропан-1-карбальдегида (1,15 мМоль) в t-BuOH (4 мл), ТГФ (2 мл) и воды (2 мл), добавляли KH_2PO_4 (1,0 г, 5,74 мМоль) и 2-метил-2-бутен с последующим добавлением по каплям $NaClO_2$ (259 мг, 2,9 мМоль) в 1 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. На следующей стадии использовали неочищенную ((1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропан-1-карбоновую кислоту. ЭР/МС: *m/z* 281,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 6. Раствор ((1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (1,15 мМоль) и 2-трет-бутил-1,3-диизопропил-изомочевины (1,2 мл, приблизительно 5 экв.) в ТГФ перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 часов. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAC в гексане) позволила получить трет-бутил (1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 337,2 $[M+Na]^+$.

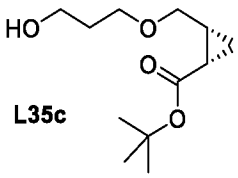
Стадия 7. Раствор трет-бутил-(1S,2S)-2-((3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (175 мг, 0,57 мМоль) и PPTS (142 мг, 0,57 мМоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Концентрирование и очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAC в гексане) позволила получить трет-бутил трет-бутил (1S,2S)-2-((3-гидроксипрокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 253,2 $[M+Na]^+$.

трет-бутил (1R,2R)-2-((3-гидроксипрокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (L35b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L35a,** начиная с трет-бутил 3-(((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)пропаноата (промежуточное соединение в синтезе **L19a**). ЭР/МС: *m/z* 253,2 $[M+Na]^+$.



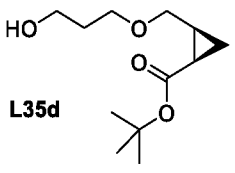
L35b

трет-бутил (1S,2R)-2-((3-гидроксипрокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (L35c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L35a,** начиная с трет-бутил 3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)пропаноата (промежуточное соединение в синтезе **L13d**). ЭР/МС: *m/z* 253,2 $[M+Na]^+$.



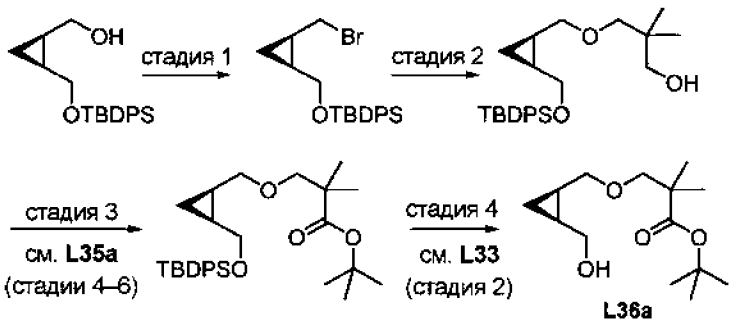
L35c

трет-бутил (1R,2S)-2-((3-гидроксипрокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (L35d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L35a,** начиная с трет-бутил 3-(((1S,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)пропаноата (промежуточное соединение в синтезе **L13e**). ЭР/МС: *m/z* 253,2 $[M+Na]^+$.



L35d

Получение трет-бутил 3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)-2,2-диметилпропаноата (L36a):



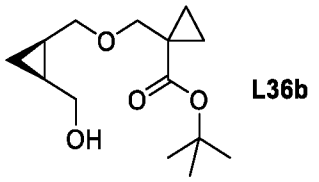
Стадия 1. К ДХМ (15 мл) добавляли раствор ((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (1,0 г, 2,94 мМоль, J. Am. Chem. Soc. 2008, 16424), PPh_3 (924 мг, 3,52 мМоль) и CBr_4 (1,46 г, 4,40 мМоль) добавляли при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAC в гексане) позволила получить (((1S,2R)-2-(бромметил)циклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,72 – 7,65 (тт, J = 6,2, 1,6 Гц, 4H), 7,48 – 7,34 (м, 6H), 3,86 (дд, J = 11,3, 5,6 Гц, 1H), 3,68 – 3,56 (м, 2H), 3,42 (дд, J = 10,3, 8,5 Гц, 1H), 1,49 – 1,32 (м, 2H), 1,05 (с, 9H), 0,92 – 0,85 (м, 1H), 0,32 (к, J = 5,6 Гц, 1H).

Стадия 2. Раствор (((1S,2R)-2-(бромметил)циклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилана (1,3 г, 3,2 мМоль), 2,2-диметилпропан-1,3-диола (3,75 г, 36,1 мМоль), TBAI (238 мг, 0,64 мМоль) и трет-бутоксида натрия (310 мг, 3,2 мМоль) в ТГФ перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAC в гексане) позволила получить 3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)-2,2-диметилпропан-1-ол. ЭР/МС: *m/z* 449,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. трет-бутил 3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)-2,2-диметилпропаноат получали в соответствии со стадиями 4-6 **L35a** с использованием 3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)-2,2-диметилпропан-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 519,3 $[M+Na]^+$.

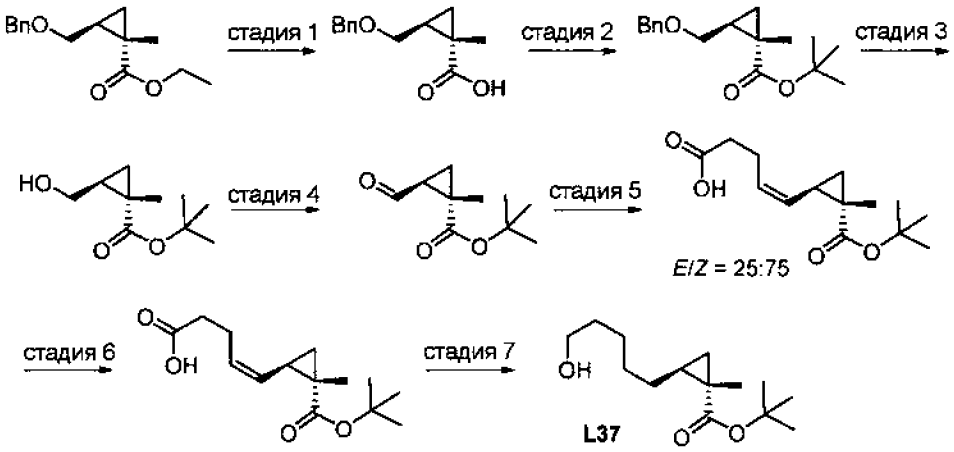
Стадия 4. трет-бутил 3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)-2,2-диметилпропаноат получали в соответствии со стадией 2 **L33** с использованием трет-бутил 3-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метокси)-2,2-диметилпропаноата. ЭР/МС: *m/z* 281,2 $[M+Na]^+$.

трет-бутил 1-((((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (L36b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L36a,** с использованием циклопропан-1,1-диилдиметанола вместо 2,2-диметилпропан-1,3-диола на стадии 2. ЭР/МС: *m/z* 279,2 $[M+Na]^+$.



L36b

Получение трет-бутил (1S,2S)-2-((3-гидроксипропокси)метил)циклопропан-1-карбоксилата (L37):



Стадия 1. Этил-(1S,2S)-2-((бензилокси)метил)-1-метилциклопропан-1-карбоксилат (3 мМоль, промежуточное соединение из Chem. Comm. 2010, 46, 5867-5869) растворяли в смеси ТГФ/MeOH/H_2O (3:2:1, 15 мл) и добавляли LiOH(s) (6 мМоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 75 °C. Растворители выпаривали и после обычной обработки (ДХМ/HCl, 1 н.) объединенные органические слои сушили над безводным $Na_2S_2O_4$ и выпаривали досуха с получением (1S,2S)-2-((бензилокси)метил)-1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты.

Стадия 2. (1S,2S)-2-((бензилокси)метил)-1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (3 мМоль) растворяли в ТГФ (9 мл) и добавляли 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (9 мМоль). Полученную смесь перемешивали при 65 °C

в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли диоксид кремния (6 г). После выпаривания досуха остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 0-5%) с получением трет-бутил-(1S,2S)-2-((бензилокси)метил)-1-метилциклопропан-1-карбоксилата.

Стадия 3. трет-бутил-(1S,2S)-2-((бензилокси)метил)-1-метилциклопропан-1-карбоксилат (2,5 мМоль) растворяли в EtOH (10 мл) и влажном Pd/C (10% масс./масс., 10 моль%), полученную смесь дегазировали азотом и затем продували H_2. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, после чего анализ ЖХМС продемонстрировал полную конверсию. После фильтрации органические слои выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 5-35%) с получением трет-бутил-(1S,2S)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопропан-1-карбоксилата.

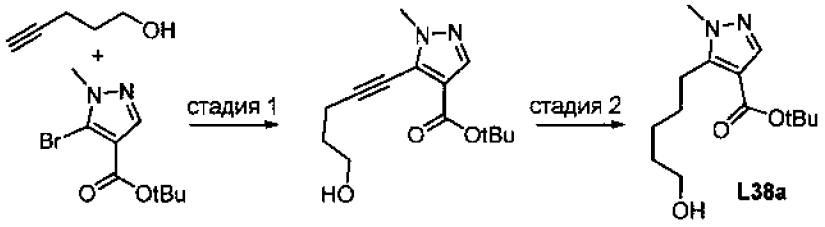
Стадия 4. Раствор оксалилхлорида (3 мМоль) в ДХМ (8 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли ДМСО (7 мМоль). Полученную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 минут, после чего по каплям добавляли раствор (1S,2S)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопропан-1-карбоксилата (2 мМоль) в ДХМ (н мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут, после чего добавляли триэтиламин (10 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C, а затем медленно нагревали до 0 °C перед гашением насыщенным раствором хлорида аммония. После обработки ($DCM/_4Cl_{(насыщ.)}$) объединенные органические слои фильтровали через слой диоксида кремния (пентан/Et_2O 95:5). Затем растворители тщательно выпаривали и использовали трет-бутил-(1S,2S)-2-формил-1-метилциклопропан-1-карбоксилат без дополнительной очистки.

Стадия 5. 5-((1R,2S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилциклопропил)пент-4-еновую кислоту получали в виде смеси *E*/*Z* (*E*/*Z* = 25:75) в соответствии с методикой, описанной для **L31** (стадия 2), начиная с (1S,2S)-2-формил-1-метилциклопропан-1-карбоксилата.

Стадия 6. 5-((1R,2S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилциклопропил)пент-4-еновая кислота (*E*/*Z* = 25:75) (2 мМоль), ацетат натрия (14 мМоль) и тозилгидразид (10 мМоль) загружали в герметичную пробирку. Добавляли ТГФ (12 мл) и воду (6 мл), пробирку герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 12 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и осторожно сбрасывали давление. После обычной обработки (EtOAc/H_2O) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc, 5–50%) с получением 5-((1S,2S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилциклопропил)пентановой кислоты.

Стадия 7. 5-((1S,2S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилциклопропил)пентановую кислоту (1,5 мМоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли раствор BH_3 в ТГФ (1 н., 3,8 мл) и реакционную среду медленно нагревали до комнатной температуры. После полного превращения исходной кислоты, по данным ТСХ, реакцию гасили водой при 0 °C. После обычной обработки (EtOAc/H_2O) объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 5-30%) с получением трет-бутил-(1S,2S)-2-(5-гидроксипентил)-1-метилциклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 3,67 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,38 – 1,25 (м, 2H), 1,53 – 1,37 (м, 5H), 1,44 (с, 9H), 1,38 – 1,25 (м, 3H), 1,23 (с, 3H), 0,30 (дд, *J* = 5,7, 3,2 Гц, 1H).

Получение трет-бутил 5-(5-гидроксипентил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (L38a):



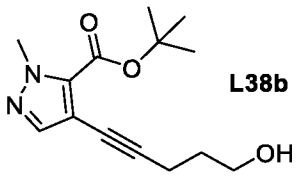
Стадия 1. трет-бутил 5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (550 мг, 2,1 мМоль) и пент-4-ин-1-ол (1,64 г, 6,3 мМоль) загружали в сосуд и растворяли в ТГФ (2 мл) и триэтиламине (2 мл). Полученный раствор дегазировали аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли CuI (40 мг, 0,21 мМоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (74 мг, 0,10 мМоль) и сосуд герметично закрывали. Затем смесь нагревали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли диоксид кремния. После выпаривания досуха остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, от 10% до 100%) с получением трет-бутил 5-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата

Стадия 2. Трет-бутил 5-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (320 мг, 1,2 мМоль) растворяли в EtOAc (4 мл). Добавляли Pd/C (10% масс./масс., 200 мг) и реакционный сосуд помещали в атмосферу H_2(g). Затем его нагревали при 40 °C до тех пор, пока анализ ЖХМС не показал полное превращение в желаемый продукт. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и упаривали досуха. Полученное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат от 10% до 100%) с получением трет-бутил-5-(5-гидроксипентил)-1-

метил-1H-пиразол-4-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,79 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,65 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,97 – 2,91 (м, 2H), 1,68 – 1,57 (м, 5H), 1,55 (с, 9H), 1,51 – 1,43 (м, 2H).

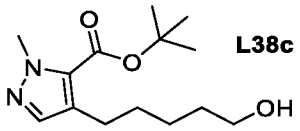
трет-бутил 4-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (L38b).

Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L38a,** (только стадия 1), начиная с трет-бутил 4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 265,5 $[M+H]^+$.



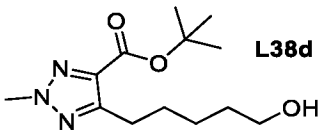
трет-бутил 4-(5-гидроксипентил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (L38c).

Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L38a,** начиная с трет-бутил 4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 270,0 $[M+H]^+$.



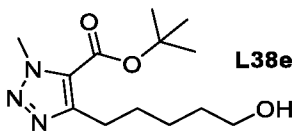
трет -бутил 5-(5-гидроксипентил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (L38d).

Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L38a,** начиная с трет-бутил 5-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата ЭР/МС: *m/z* 270,9 $[M+H]^+$.

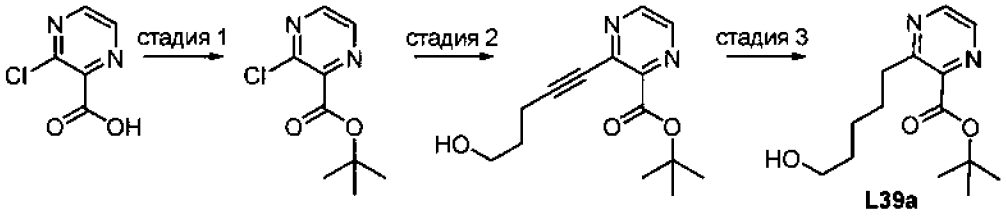


трет-бутил 4-(5-гидроксипентил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (L38e).

Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L38a,** начиная с трет-бутил 4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 270,7 $[M+H]^+$.



Получение трет-бутил 3-(5-гидроксипентил)пиразин-2-карбоксилата (L39a):

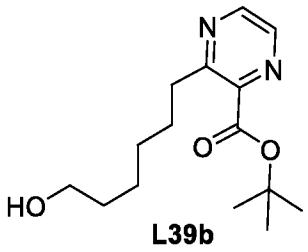


Стадия 1. 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (5 мл, 22,3 мМоль) добавляли к раствору 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (1,18 г, 7,44 мМоль) в ТГФ (34 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-35% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-3-хлорпиразин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 214,6 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Смесь трет-бутил-3-хлорпиразин-2-карбоксилата (600 мг, 2,8 мМоль), трициклогексилфосфина (31 мг, 0,112 мМоль) и пент-4-ин-1-ола (0,39 мл, 4,2 мМоль) в триэтиламине (5,8 мл) дегазировали аргоном в течение 5 минут. Затем добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (39 мг, 0,056 мМоль) и CuI (21 мг, 0,112 мМоль) и реакционную смесь нагревали при 80 °C в атмосфере аргона в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25–100% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 262,8 $[M+H]^+$.

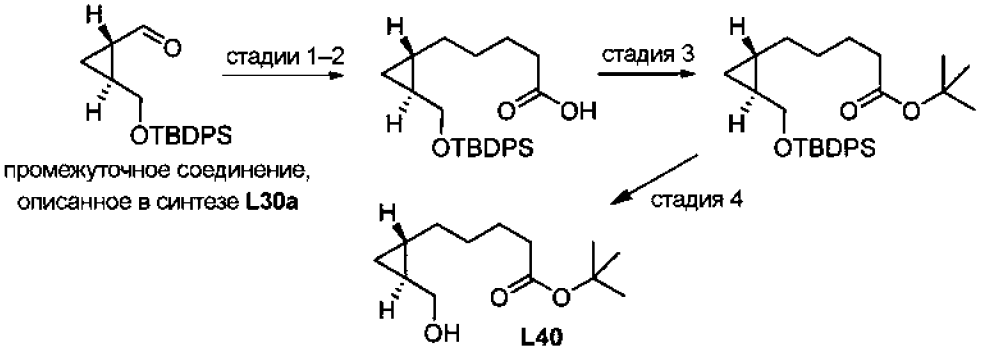
Стадия 3. Смесь трет-бутил-3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата (267 мг, 1,02 мМоль) и палладия на угле (10%, 28 мг, 0,0264 мМоль) в этаноле (6 мл) гидрировали в атмосфере водорода. Через 3 часа реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(5-гидроксипентил)пиразин-2-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 266,9 $[M+H]^+$.

трет-бутил 3-(6-гидроксигексил)пиразин-2-карбоксилат (L39b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L39a, с** использованием гекс-5-ин-1-ол вместо пент-4-ин-1-ола на **стадии 2**. ЭР/МС: *m/z* 276,9 $[M+H]^+$.



L39b

Получение трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пентаноата (L40):



L40

Стадия 1. Гидробромид 4-(трифенил-λ^5-фосфанил)бутановой кислоты (3,04 г, 7,1 мМоль) суспендировали в смеси безводного ДМСО (30 мл) и ТГФ (10 мл) и смесь помещали на ледяную баню. Вскоре после этого по каплям добавляли раствор tBuOK (1 М в ТГФ, 14 мл). Затем темно-оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа перед добавлением раствора (1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида (промежуточное соединение, описанное в синтезе **L30a**, 1,5 г, 4,43 мМоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного преобразования исходного альдегида (2 ч). Затем ее гасили NH_4Cl (насыщ.) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). После выпаривания досуха остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc 10-40%) с получением 5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пент-4-еновой кислоты в виде смеси Z/E (Z/E = 80:20). ЭР/МС: *m/z* 407,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пент-4-еновую кислоту (1,3 г, 3,18 мМоль) растворяли в iPrOAc (30 мл) в шейкере Парра и добавляли Pt/C (2 моль%). Полученную суспензию встряхивали в атмосфере H_2(g) (20 фунтов на кв. дюйм) в течение 12 часов, после чего анализ ЖХМС показал полную конверсию исходного материала. Суспензию фильтровали, выпаривали досуха и очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентановой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 409,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентановую кислоту (910 мг, 2,21 мМоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и добавляли 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (2,11 мл, 8,84 мМоль). Полученную смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 часов; затем ее охлаждали до комнатной температуры и добавляли диоксид кремния (3 г). После выпаривания летучих веществ в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0-10%) с получением трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил) окси)метил)циклопропил)пентаноата.

Стадия 4. трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентаноат (550 мг, 1,18 мМоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и добавляли раствор TBAF (1 М в ТГФ, 1,77 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов, а затем гасили $NaHCO_3$(насыщ.). После обычной обработки органические слои выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 5-30%) с получением трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,63 (дд, J = 10,7, 5,9 Гц, 1H), 3,45 (дд, J = 10,7, 6,8 Гц, 1H), 2,22 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,68 – 1,57 (м, 2H), 1,46 – 1,37 (м, 2H), 1,37 – 1,12 (м, 2H), 1,07 (с, 9H), 0,98 – 0,76 (м, 1H), 0,59 – 0,49 (м, 1H), 0,33 – 0,25 (м, 1H), 0,24 – 0,19 (м, 1H).

Получение трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2-метилпентаноата (L41):



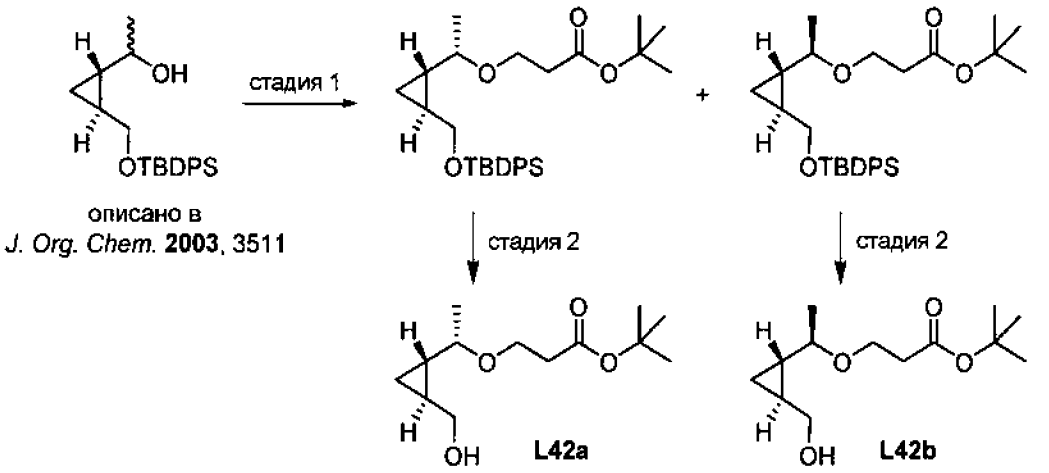
промежуточное соединение, описанное в синтезе **L40**

L41 (смесь эпимеров 1:1)

Стадия 1. Раствор трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентаноата (120 мг, 0,26 мМоль) (промежуточное соединение, описанное в синтезе **L40**) в ТГФ (1 мл) охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли LDA (1 М в ТГФ, 0,39 мл). Раствор перемешивали при этой температуре в течение 1 часа, после чего добавляли йодметан (109 мг, 0,77 мМоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного часа при комнатной температуре. После обработки водой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0-5%) с получением трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2-метилпентаноата.

Стадия 2. трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2-метилпентаноат (110 мг, 0,23 мМоль) растворяли в ТГФ (0,5 мл) и добавляли раствор TBAF (1 н. В ТГФ, 0,35 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов и затем гасили $NaHCO_3$ (насыщ.). После обработки водой органические вещества выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 5-30%) с получением трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2-метилпентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,61 (дд, J = 10,7, 6,0 Гц, 1H), 3,47 (дд, J = 10,7, 6,7 Гц, 1H), 2,37 – 2,24 (м, 1H), 1,69 – 1,59 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,44 – 1,19 (м, 5H), 1,11 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,84 – 0,75 (м, 1H), 0,61 – 0,49 (м, 1H), 0,33 – 0,25 (м, 1H), 0,25 – 0,18 (м, 1H).

Получение трет-бутил 3-((R)-1-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этокси)пропаноата (L42a) и трет-бутил 3-((S)-1-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этокси)пропаноата (L42b):

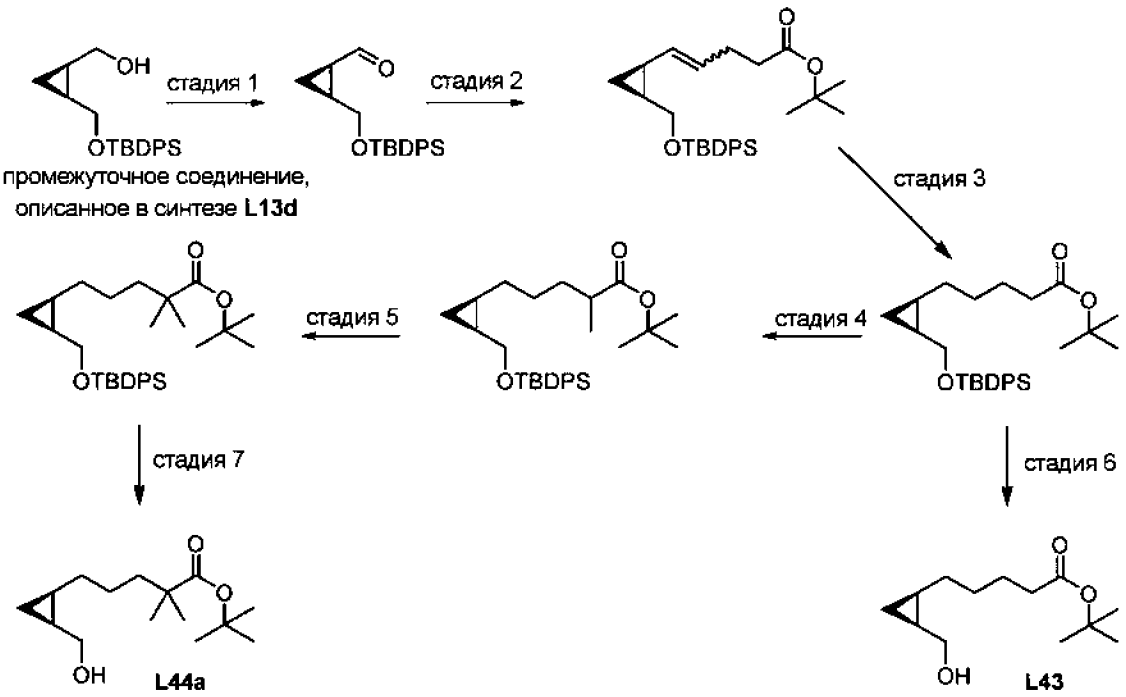


Стереохимия на уровне С3, произвольно обозначенная

Стадии 1 и 2. Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L13a,** стадии 2–3, **с** использованием 1-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этан-1-ола (J. Org. Chem. 2003, 3511). Эпимеры разделяли очисткой на силикагеле после стадии 1 и по отдельности подвергали обработке на стадии 2. **L42a** (полученный из первого продукта элюирования на стадии 1): ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 4,07 – 3,93 (м, 1H), 3,71 (дд, *J* = 11,4, 5,7 Гц, 1H), 3,63 (ддд, *J* = 9,2, 5,8, 5,1 Гц, 1H), 3,27 (дд, *J* = 11,4, 8,3 Гц, 1H), 2,89 – 2,79 (м, 1H), 2,59 – 2,42 (м, 2H), 2,20 (д, *J* = 10,3 Гц, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,23 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 1,24 – 1,16 (м, 1H), 0,81 – 0,65 (м, 1H), 0,43 – 0,30 (м, 2H). **L42b** (полученный из второго продукта элюирования на стадии 1): ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 3,80 (дт, *J* = 9,3, 6,4 Гц, 1H), 3,67 (дт, *J* = 9,3, 6,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, *J* = 11,2, 6,9 Гц, 1H), 3,45 (дд, *J* = 11,2, 7,1 Гц, 1H),

3,00 (дк, J = 7,7, 6,2 Гц, 1H), 2,49 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,22 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,04 – 0,88 (м, 2H), 0,85 – 0,77 (м, 1H), 0,69 – 0,62 (м, 1H), 0,59 – 0,52 (м, 1H).

Получение трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пентаноата (L43) и трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноата (L44a):



Стадия 1. (1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием ((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (промежуточное соединение в синтезе **L13d**). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 9,36 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,68 – 7,61 (м, 4H), 7,48 – 7,34 (м, 6H), 4,00 (дд, J = 11,4, 5,6 Гц, 1H), 3,66 (дд, J = 11,4, 8,1 Гц, 1H), 2,01 – 1,91 (м, 1H), 1,77 (кдд, J = 8,3, 6,8, 5,6 Гц, 1H), 1,27 (дт, J = 6,9, 5,2 Гц, 1H), 1,19 (тд, J = 8,0, 5,0 Гц, 1H), 1,03 (с, 9H).

Стадия 2. трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пент-4-еноат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L15a,** с использованием (1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида и (4-трет-бутокси-4-оксобутил)трифенилфосфония бромида. ЭР/МС: *m/z* 487,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-5-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пент-4-еноата (1,35 г, 2,90 мМоль) и N,N-диизопропилэтиламина (8,7 мМоль, 1,5 мл) в диэтиловом эфире (20 мл) добавляли 2,4,6-

триизопропилбензолсульфонилгидразид (1,7 г, 5,8 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Дважды в день добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,3 мМоль, 0,76 мл) и 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилгидразид (0,86 г, 2,9 мМоль) до завершения реакции. Добавляли насыщенный хлорид аммония и водный слой дважды промывали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентаноат (1,25 г, 92%). ЭР/МС: *m/z* 489,3 $[M+H]^+$.

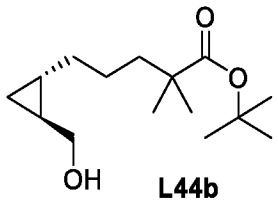
Стадия 4. В высушенную пламенем колбу в атмосфере азота загружали ТГФ (10 мл) и охлаждали до -78 °C. В эту охлажденную колбу добавляли 1 М диизопропиламид лития (2,78 мл, 2,78 мМоль) и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (0,134 мл, 1,11 мМоль). К этому раствору добавляли раствор трет-бутил-5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентаноата (519 мг, 1,11 мМоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. По каплям добавляли метилйодид (0,210 мл, 3,34 мМоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °C, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду и водный слой промывали EtOAc. Органический слой промывали 1 н. HCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (от 0 до 60% EtOAc в гексане) позволила получить трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2-метилпентаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,72 – 7,65 (м, 4H), 7,44 – 7,34 (м, 6H), 3,75 (ддд, J = 11,0, 6,2, 1,5 Гц, 1H), 3,55 (ддд, J = 11,1, 8,3, 2,9 Гц, 1H), 1,66 – 1,57 (м, 1H), 1,48 – 1,02 (м, 28H), 0,85 – 0,74 (м, 1H), 0,59 (тдд, J = 8,4, 4,6, 2,2 Гц, 1H), -0,17 (п, J = 5,1 Гц, 1H).

Стадия 5. трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 4, описанной выше, с использованием трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2-метилпентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,72 – 7,65 (м, 4H), 7,45 – 7,33 (м, 6H), 3,73 (дд, J = 11,0, 6,4 Гц, 1H), 3,57 (дд, J = 11,1, 8,1 Гц, 1H), 1,53 – 0,99 (м, 31H), 0,85 – 0,74 (м, 1H), 0,60 (тд, J = 8,3, 4,6 Гц, 1H), -0,17 (к, J = 5,2 Гц, 1H).

Стадия 6. трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пентаноат **(L43)** получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L41**, с использованием трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пентаноат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,67 (дт, J = 11,8, 6,0 Гц, 1H), 3,56 (ддд, J = 11,5, 8,1, 4,8 Гц, 1H), 2,22 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,68 – 1,58 (м, 1H), 1,50 – 1,36 (м, 11H), 1,34 – 1,21 (м, 2H), 1,15 – 1,08 (м, 2H), 0,93 – 0,81 (м, 1H), 0,71 (тд, J = 8,3, 4,6 Гц, 1H), -0,03 (к, J = 5,3 Гц, 1H).

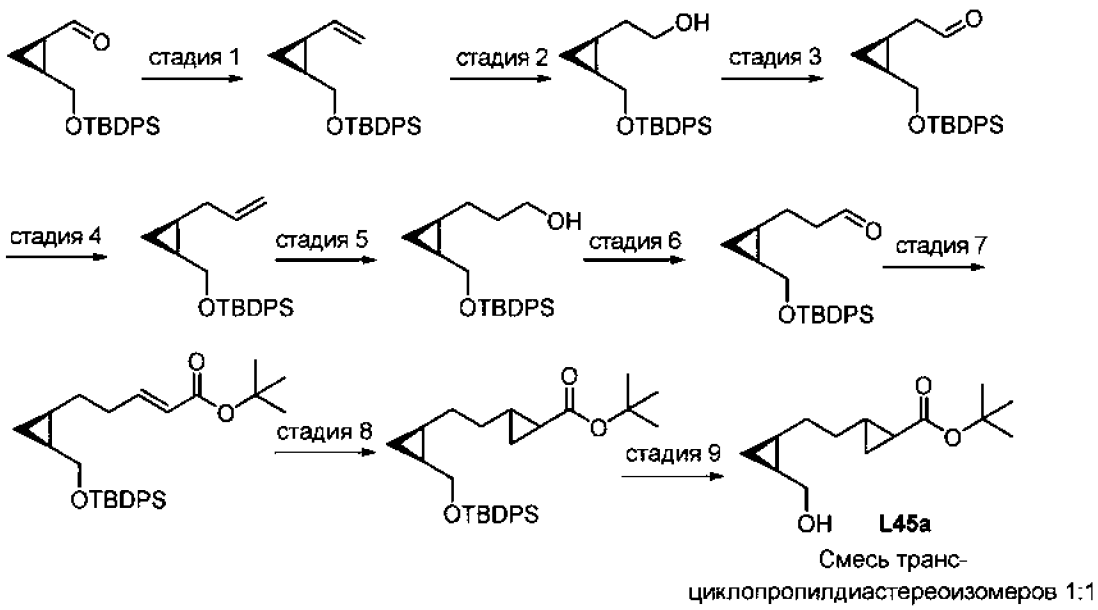
Стадия 7. трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L41,** с использованием трет-бутил 5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,70 – 3,60 (м, 1H), 3,57 (ддд, J = 11,6, 7,9, 4,7 Гц, 1H), 1,54 – 1,03 (м, 21H), 0,92 – 0,81 (м, 1H), 0,71 (тд, J = 8,3, 4,6 Гц, 1H), -0,03 (к, J = 5,2 Гц, 1H).

трет-бутил 5-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)-2,2-диметилпентаноат (L44b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L44a,** начиная с (1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегиад (промежуточное соединение, описанное в синтезе **L30a**). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,50 (дд, J = 11,2, 6,9 Гц, 1H), 3,42 (дд, J = 11,2, 7,3 Гц, 1H), 1,61 – 1,49 (м, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,40 – 1,16 (м, 3H), 1,14 (с, 6H), 0,91 – 0,80 (м, 1H), 0,69 – 0,58 (м, 1H), 0,42 – 0,35 (м, 1H), 0,35 – 0,28 (м, 1H).



L44b

<u>Получение трет-бутил 2-(2-((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)циклопропан-1-карбоксилата (L45a):</u>



Стадия 1. трет-бутилдифенил(((1S,2S)-2-винилциклопропил)метокси)силан получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L15a,** с использованием (1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида (промежуточное соединение, описанное в синтезе **L43**). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,71 – 7,65 (м, 4H), 7,45 – 7,31 (м, 6H), 5,55 (ддд, J = 17,0, 10,2, 8,4 Гц, 1H), 5,07 (ддд, J = 17,0, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 4,93 (ддд, J = 10,3, 2,0, 0,7 Гц, 1H), 3,72 (дд, J = 11,0, 6,4 Гц, 1H), 3,61 (дд, J = 11,0, 7,6 Гц, 1H), 1,64 – 1,53 (м, 1H), 1,36 – 1,23 (м, 1H), 1,04 (с, 9H), 0,85 (тд, J = 8,2, 4,9 Гц, 1H), 0,35 (к, J = 5,5 Гц, 1H).

Стадия 2. 2-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этан-1-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 3 **L15a,** с использованием трет-бутилдифенил(((1S,2S)-2-винилциклопропил)метокси)силана. ЭР/МС: *m/z* 354,7 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 2-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)ацетальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием 2-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этан-1-ола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 9,85 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,73 – 7,62 (м, 4H), 7,46 – 7,35 (м, 6H), 3,89 (дд, J = 11,4, 5,3 Гц, 1H), 3,43 (дд, J = 11,4, 8,6 Гц, 1H), 2,52 (ддд, J = 17,4, 7,0, 1,9 Гц, 1H), 2,33 (ддд, J = 17,4, 7,4, 2,1 Гц, 1H), 1,29 – 1,12 (м, 2H), 1,04 (с, 9H), 0,78 (тд, J = 8,5, 5,0 Гц, 1H), 0,06 (к, J = 5,4 Гц, 1H).

Стадия 4. (((1S,2R)-2-аллилциклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилансилан получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2

L15a, с использованием 2-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)ацетальдегида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,72 – 7,65 (м, 4H), 7,45 – 7,32 (м, 6H), 5,94 (ддт, J = 16,7, 10,2, 6,3 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 17,2, 1,9 Гц, 1H), 4,95 (дд, J = 10,2, 1,8 Гц, 1H), 3,77 (дд, J = 11,1, 6,2 Гц, 1H), 3,58 (дд, J = 11,1, 8,2 Гц, 1H), 2,15 (дт, J = 15,1, 6,4 Гц, 1H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,18 – 1,09 (м, 1H), 0,93 – 0,82 (м, 1H), 0,65 (тд, J = 8,4, 4,7 Гц, 1H), -0,08 (к, J = 5,3 Гц, 1H).

Стадия 5. 3-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пропан-1-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 3 **L15a,** с использованием (((1S,2R)-2-аллилциклопропил)метокси)(трет-бутил)дифенилсилан. ЭР/МС: *m/z* 368,7 $[M+H]^+$.

Стадия 6. 3-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пропаналь получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием 3-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пропан-1-ола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 9,78 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 4H), 7,45 – 7,33 (м, 6H), 3,85 (дд, J = 11,2, 5,6 Гц, 1H), 3,46 (дд, J = 11,3, 8,9 Гц, 1H), 2,73 – 2,53 (м, 2H), 1,71 – 1,59 (м, 2H), 1,19 – 1,08 (м, 1H), 1,05 (с, 9H), 0,86 (pd, J = 7,8, 5,7 Гц, 1H), 0,63 (тд, J = 8,4, 4,8 Гц, 1H), -0,12 (к, J = 5,4 Гц, 1H).

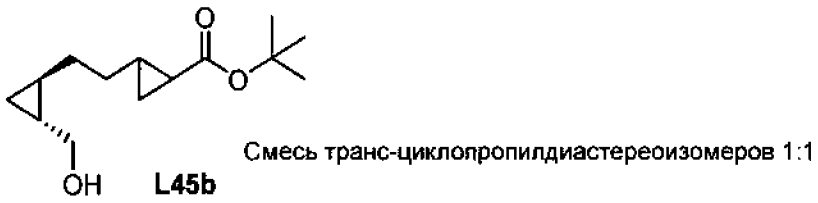
Стадия 7. трет-бутил-(E)-5-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пент-2-еноат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L20a,** с использованием 3-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пропаналя. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,71 – 7,64 (м, 4H), 7,45 – 7,34 (м, 6H), 6,88 (дт, J = 15,6, 6,9 Гц, 1H), 5,74 (дд, J = 15,6, 1,7 Гц, 1H), 3,81 (дд, J = 11,1, 5,7 Гц, 1H), 3,48 (дд, J = 11,1, 8,7 Гц, 1H), 2,42 – 2,23 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,41 – 1,28 (м, 2H), 1,15 – 1,06 (м, 1H), 1,05 (с, 9H), 0,91 – 0,78 (м, 1H), 0,61 (тд, J = 8,4, 4,7 Гц, 1H), -0,15 (к, J = 5,3 Гц, 1H).

Стадия 8. трет-бутил-2-(2-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этил)циклопропан-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L20a,** с использованием 3-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пропаналя. ЭР/МС: *m/z* 501,3 $[M+Na]^+$.

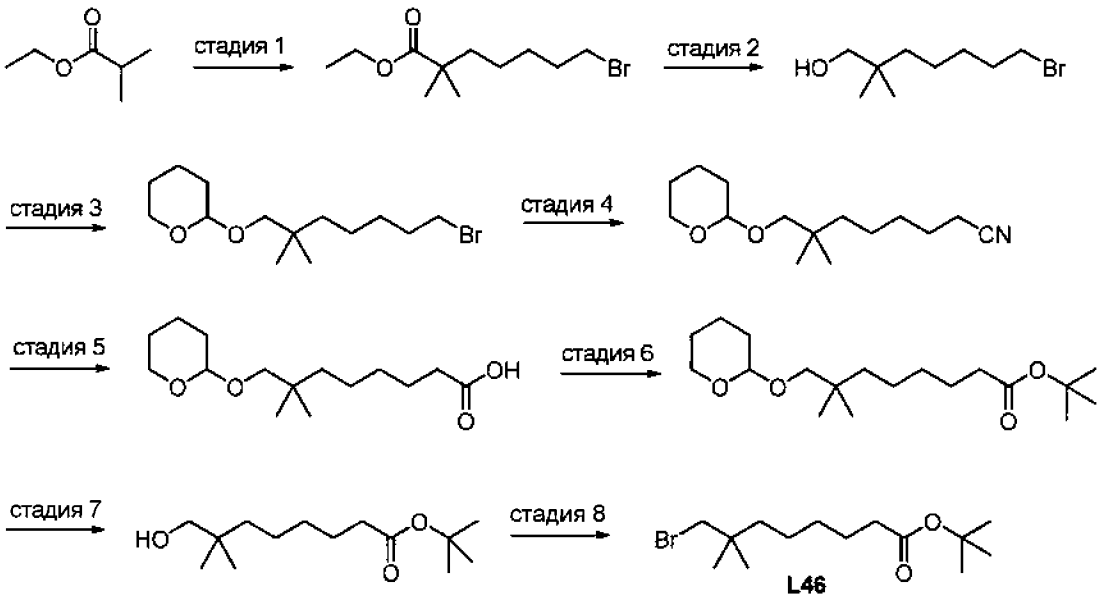
Стадия 9. трет-бутил-2-(2-((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)циклопропан-1-карбоксилат (смесь транс-циклопропилдиастереоизомеров в соотношении 1:1) получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадия 2 **L41,**

с использованием трет-бутил-2-(2-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этил)циклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,73 – 3,64 (м, 1H), 3,61 – 3,52 (м, 1H), 1,64 – 1,57 (м, 1H), 1,49 – 1,20 (м, 13H), 1,18 – 1,03 (м, 2H), 0,97 – 0,82 (м, 2H), 0,77 – 0,69 (м, 1H), 0,66 – 0,59 (м, 1H), 0,01 – -0,05 (м, 1H).

трет-бутил 2-(2-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)циклопропан-1-карбоксилат (L45b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L45a,** начиная с (1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида (промежуточное соединение в синтезе **L31**).



Получение трет-бутил 8-бром-7,7-диметилоктаноата (L46):



Стадия 1. К перемешиваемому раствору этилизобутирата (5,00 г, 43,04 мМоль) в безводном ТГФ (50 мл) в атмосфере аргона при -40 °C по каплям добавляли раствор диизопропиламида лития (2,0 М раствор в ТГФ, 26,9 мл, 53,80 мМоль). Через 1 час добавляли дибромпентан (14,9 г, 64,56 мМоль) при -40 °C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -40 °C, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили ледяной водой (50 мл). ТГФ удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100% PE) с получением этил-7-бром-2,2-диметилгептаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ (ppm) 4,12 (к, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,39 (т, J = 6,8 Гц, 2 H), 1,87 - 1,84 (м, 2 H), 1,54 - 1,50 (м, 2 H), 1,43 - 1,40 (м, 2 H), 1,26 - 1,23 (м, 5 H), 1,16 (с, 6 H).

Стадия 2. К перемешиваемому раствору этил 7-бром-2,2-диметилгептаноата (3,20 г, 12,06 мМоль) в безводном ТГФ (20 мл) по каплям добавляли BH_3/ТГФ (21,7 мл, 1,0 М, 21,7 мМоль) в атмосфере аргона при 0 °C. = Смесь перемешивали при 75 °C в течение 6 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили NH_4Cl (насыщ., 30 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от петролейного эфира до петролейного эфира/EtOAc=10/1 (об./об.) с получением 7-бром-2,2-диметилгептан-1-ола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6): δ (ppm) 4,39 - 4,41 (м, 1 H), 3,52 (т, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,07 (д, J = 4,4 Гц, 2 H), 1,82 - 1,78 (м, 2 H), 1,36 - 1,32 (м, 2 H), 1,24 - 1,13 (м, 4 H), 0,77 (с, 6 H).

Стадия 3. К раствору 7-бром-2,2-диметилгептан-1-ола (1,84 г, 8,25 мМоль) в ДХМ (20 мл) добавляли p-TsOH (8 мг, 0,04 мМоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (1,11 г, 13,2 мМоль) в атмосфере аргона при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили NH_4Cl (насыщ., 30 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от петролейного эфира до петролейного эфира/EtOAc=30/1 (об./об.) с получением 2-((7-бром-2,2-диметилгептил)окси)тетрагидро-2H-пирана. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ (ppm) 4,55 - 4,54 (м, 1 H), 3,87 - 3,81 (м, 1 H), 3,53 - 3,39 (м, 4 H), 3,99 - 3,97(м, 1 H), 1,91 - 1,82 (м, 3 H), 1,73 - 1,62 (м, 5 H), 1,52-1,38 (м, 2H), 1,37 - 1,27 (м, 4 H), 0,87 (с, 6 H).

Стадия 4. К раствору NaCN (718 мг, 14,64 мМоль) в ДМСО (10 мл) добавляли 2-((7-бром-2,2-диметилгептил)окси)тетрагидро-2H-пиран (1,50 г, 4,88 мМоль) и 18-Краун-6 (259 мг, 0,98 мМоль) в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 115 °C в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (30 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

с использованием градиента от петролейного эфира до петролейного эфира/EtOAc=10/1 (об./об.) с получением 7,7-диметил-8-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)октаннитрила. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ (ppm) 4,55 - 4,53 (м, 1 H), 3,87 - 3,81 (м, 1 H), 3,53 - 3,45 (м, 2 H), 2,99 - 2,97(м, 1 H), 2,36 - 2,32 (м, 2 H), 1,84 - 1,80 (м, 1 H), 1,73 - 1,60 (м, 7H), 1,54 - 1,41 (м, 2 H), 1,40 - 1,24 (м, 4H), 0,87 (с, 6 H).

Стадия 5. К раствору 7,7-диметил-8-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)октаннитрила (1,50 г, 5,92 мМоль) в EtOH (15 мл) добавляли NaOH (1,18 г, 29,6 мМоль) и H_2O (5 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 75°C в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (30 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Водную фазу подкисляли HCl (1 н.) до pH 5 и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои обрабатывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 7,7-диметил-8-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)октановой кислоты.

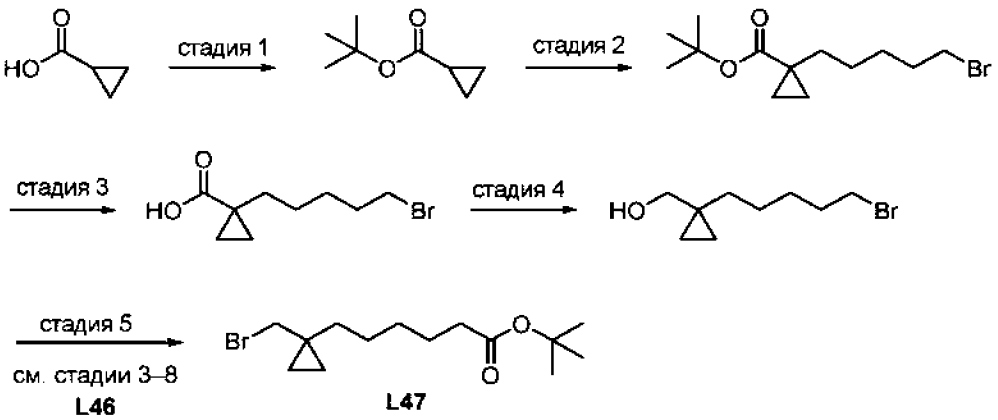
Стадия 6. К раствору 7,7-диметил-8-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)октановой кислоты (1,05 г, 3,85 мМоль) в ДХМ//t-BuOH (об./об. = 1/1) (11 мл) добавляли триэтиламин (778 мг, 7,70 мМоль), DMAP (95 мг, 0,77 мМоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,26 г, 5,78 мМоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили $NaHCO_3$ (насыщ. 30 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от петролейного эфирадо петролейного эфира/EtOAc=50/1 (об./об.) с получением трет-бутил-7,7-диметил-8-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)октаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ (ppm) 4,55 - 4,54 (м, 1 H), 3,86 - 3,81 (м, 1 H), 3,51 - 3,44 (м, 2 H), 2,99 - 2,96(м, 1 H), 2,22 - 2,18 (м, 2 H), 1,84 - 1,82 (м, 1 H), 1,69 - 1,68 (м, 1H), 1,60 - 1,49 (м, 7 H), 1,44 (с, 9H), 1,26 - 1,22 (м, 6 H), 0,87 (с, 6 H).

Стадия 7. К раствору трет-бутил-7,7-диметил-8-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)октаноата (760 мг, 2,31 мМоль) в MeOH (8 мл) добавляли p-TsOH (527 мг, 2,77 мМоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили $NaHCO_3$ (насыщ. 10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от петролейного эфира до петролейного эфира/EtOAc=15/1 (об./об.) с получением трет-бутил-8-гидрокси-7,7-

диметилоктаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ (ppm) 3,39 (с, 2 H), 2,22 - 2,19 (м, 2 H), 1,59 - 1,55 (м, 3 H), 1,44 (с, 9H), 1,30 - 1,23 (м, 6 H), 0,87 (с, 6 H).

Стадия 8. К раствору трет-бутил-8-гидрокси-7,7-диметилоктаноата (6,6 г, 40,9 мМоль) в ТГФ (66 мл) добавляли PPh_3 (16,10 г, 61,4 мМоль) и CBr_4 (20,4 г, 61,4 мМоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиента от петролейного эфира до петролейного эфира/EtOAc=50/1 (об./об.) с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 8-бром-7,7-диметилоктаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ (ppm) 3,28 (с, 2 H), 2,23 - 2,19 (м, 2 H), 1,61 - 1,59 (м, 3 H), 1,44 (с, 9H), 1,32 - 1,26 (м, 6 H), 0,99 (с, 6 H).

Получение трет-бутил 6-(1-(бромметил)циклопропил)гексаноата (L47):



Стадия 1. Концентрированную серную кислоту (32 мл, 581 мМоль) добавляли к энергично перемешиваемой суспензии безводного сульфата магния (278 г, 2,33 моль) в дихлорметане (250 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, после чего последовательно добавляли циклопропанкарбоновую кислоту (50,0 г, 581,3 мМоль) и 2-метилпропан-2-ол (278 мл, 2,91 моль). Смесь плотно закрывали крышкой и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (4,2 л) и перемешивали до полного растворения сульфата магния. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (500 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутилциклопропанкарбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ 1,45 (с, 9 H), 0,93 - 0,88 (м, 2 H), 0,79 - 0,73 (м, 2 H).

Стадия 2. К перемешиваемому раствору диизопропиламида лития (2,0 М раствор в ТГФ, 169 мл, 338 мМоль) по каплям добавляли раствор трет-бутилциклопропанкарбоксилата

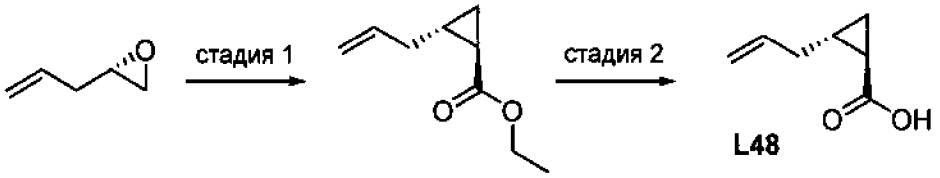
(32 г, 225 мМоль) в безводном ТГФ (300 мл) в атмосфере аргона при -70 °C. После завершения добавления смесь перемешивали при -30 °C в течение 0,5 часа. Смесь охлаждали до -70 °C, по каплям добавляли 1,5-дибромпентан (61,6 г, 270,4 мМоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при -70 °C, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили ледяной водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = 50:1) с получением трет-бутил-1-(5-бромпентил)циклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ 3,36 - 3,32 (м, 2H), 1,81 - 1,78 (м, 2H), 1,42 - 1,41 (м, 2H), 1,40 - 1,38 (м, 4H), 1,37 (с, 9H), 1,05 - 1,03 (м, 2H), 0,54 - 0,51(м, 2H).

Стадия 3. Раствор трет-бутил-1-(5-бромпентил)циклопропан-1-карбоксилата (73,0 г, неочищенный) и HCl (350 мл, 4 н. В диоксане) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=1: 1, об/об) с получением 1-(5-бромпентил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6): δ 12,01 (шир. с, 1 H), 3,56 - 3,50 (м, 2 H), 1,86 - 1,77 (м, 2 H), 1,53 - 1,38 (м, 6 H), 1,03 - 1,00 (м, 2 H), 0,67 - 0,66 (м, 2 H).

Стадия 4. К перемешиваемому раствору 1-(5-бромпентил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (65,0 г, неочищенная) в ТГФ (300 мл) по каплям добавляли раствор BH_3 (1 М раствор в ТГФ, 361 мл, 361 мМоль) в атмосфере аргона при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 16 часов. Раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (500 мл) и экстрагировали ДХМ (500 мл x 3). Органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = 3:1) с получением (1-(5-бромпентил)циклопропил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6): δ 4,33 (шир. с, 1H), 3,52 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,20 (с, 2H), 1,81 - 1,77 (м, 2H), 1,36 - 1,31 (м, 6H), 0,31 - 0,28 (м, 2H), 0,20 - 0,19 (м, 2H).

Стадия 5. 3-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)пропан-1-ол получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадий 3–8 **L46,** с использованием (1-(5-бромпентил)циклопропил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, CDCl3): δ 3,36 (с, 2 H), 2,23 - 2,19 (м, 2 H), 1,63 - 1,57 (м, 3 H), 1,45 (с, 9H), 1,35 - 1,33 (м, 5 H), 0,60 - 0,53 (м, 4 H).

Получение (1R,2R)-2-аллилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L48):

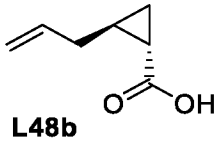


L48

Стадия 1. К перемешиваемому раствору NaH (2,85 г) в толуоле (35 мл) при 0 °C в атмосфере аргона по каплям добавляли этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (15,3 мл). Через 10 минут синтезировали (S)-2-аллилоксиран (5 г) из добавляемого по каплям при 0°C (S)-2-(хлорметил)оксирана в соответствии с методикой, описанной в *Org. Lett.* **2012**, 2462). Затем реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь выливали в холодный насыщенный водный раствор NH_4Cl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), органический слой промывали солевым раствором (1 x 100 мл). Полученный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) и элюировали 0-20% этилацетатом в петролейном эфире с получением этил(1R,2R)-2-аллилциклопропан-1-карбоксилата.

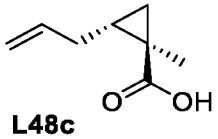
Стадия 2. Этил-((1R,2R)-2-аллилциклопропан-1-карбоксилат (1,54 г) растворяли в ТГФ/MeOH/H_2O (2:2:1, 15 мл) и добавляли LiOH•H_2O (630 мг), и смесь перемешивали при 75 °C в течение 5 часов. Растворители выпаривали досуха и проводили обработку с использованием ДХМ и HCl (1M). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха с получением (1R,2R)-2-аллилциклопропан-1-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,02 (шир. с, 1H), 5,90 – 5,77 (м, 1H), 5,13 – 4,97 (м, 2H), 2,17 – 1,95 (м, 2H), 1,39 – 1,20 (м, 2H), 0,98 (дт, J = 8,7, 4,3 Гц, 1H), 0,74 (ддд, J = 8,1, 6,2, 3,8 Гц, 1H).

(1S,2S)-2-аллилциклопропан-1-карбоновая кислота (L48b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L48,** начиная с (R)-2-аллилоксирана. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,02 (шир. с, 1H), 5,90 – 5,77 (м, 1H), 5,13 – 4,97 (м, 2H), 2,17 – 1,95 (м, 2H), 1,39 – 1,20 (м, 2H), 0,98 (дт, J = 8,7, 4,3 Гц, 1H), 0,74 (ддд, J = 8,1, 6,2, 3,8 Гц, 1H).



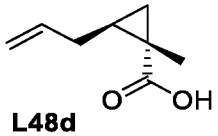
L48b

(1R,2R)-2-аллил-1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота (L48c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L48,** **с** использованием этил 2-(диэтоксифосфорил)пропаноата вместо этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетата.



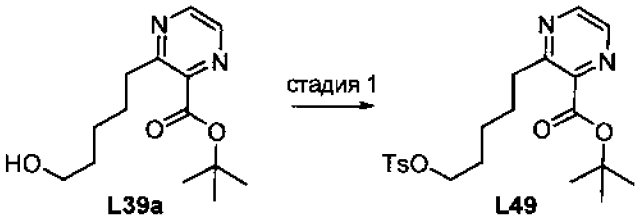
L48c

(1S,2S)-2-аллил-1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота (L48d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L48,** начиная с (R)-2-аллилоксинрана и с использованием этил 2-(диэтоксифосфорил)пропаноата вместо этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетата.



L48d

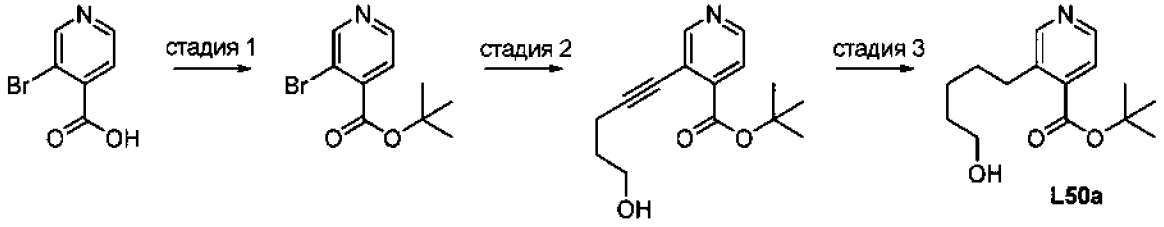
<u>Получение трет-бутил 3-(5-(тозилокси)пентил)пиразин-2-карбоксилата (L49):</u>



L39a **L49**

Стадия 1. К раствору трет-бутил-3-(5-гидроксипентил)пиразин-2-карбоксилата (100 мг, 0,375 мМоль) и триэтиламина (0,16 мл, 1,13 мМоль) в ДХМ (3,3 мл) при 0°С добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (107 мг, 0,563 мМоль) и DMAP (4,6 мг, 0,0375 мМоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-(тозилокси)пентил)пиразин-2-карбоксилата. МС: *m/z* 420,9 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил 3-(5-гидроксипентил)изоникотината (L50a):

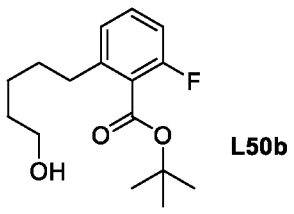


Стадия 1. 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (2,91 г, 14,5 мМоль) добавляли к раствору 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты (0,979 г, 4,84 мМоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтровальный слой промывали ДХМ. Фильтрат последовательно промывали 10% раствором лимонной кислоты и насыщенным раствором бикарбоната, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-3-бромпиридин-4-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 258,1, 260,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. трет-бутил 3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)изоникотинат получали в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 для **L39**, с использованием трет-бутил 3-бромпиридин-4-карбоксилата вместо трет-бутил 3-хлорпиразин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 262,2 $[M+H]^+$.

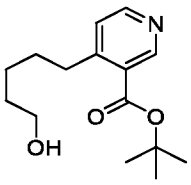
Стадия 3. трет-бутил 3-(5-гидроксипентил)изоникотинат получали в соответствии с методикой, описанной на стадии 4 для **L8a**, с использованием трет-бутил 3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)изоникотината вместо трет-бутил 3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-2-фторбензоата. ЭР/МС: *m/z* 266,2 $[M+H]^+$. Для более чувствительного субстрата (например, алкенового субстрата с галогенированным пиридином) можно использовать Pt/C (0,042 г 10% Pt на C, влажный).

трет-бутил 2-фтор-6-(5-гидроксипентил)бензоат (L50b). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 2-бром-5-фторбензойной кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 305,2 $[M+Na]^+$.



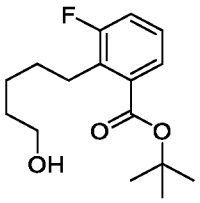
L50b

трет-бутил 4-(5-гидроксипентил)никотинат (L50c). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 4-бромникотиновой кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 266,2 $[M+H]^+$.



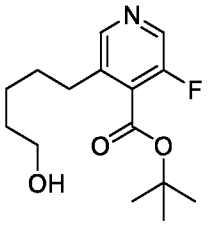
L50c

трет-бутил 3-фтор-2-(5-гидроксипентил)бензоат (L50d). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 2-бром-3-фторбензойной кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 305,2 $[M+Na]^+$.



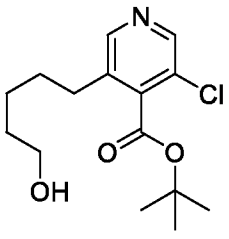
L50d

трет-бутил 3-фтор-5-(5-гидроксипентил)изоникотинат (L50e). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 3-бром-5-фторизоникотиновой кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 284,2 $[M+H]^+$.



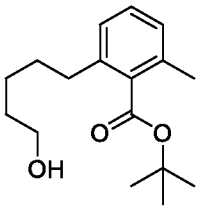
L50e

трет-бутил 3-хлор-5-(5-гидроксипентил)изоникотинат (L50f). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 3-бром-5-хлоризоникотиновой кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 300,2 $[M+H]^+$.



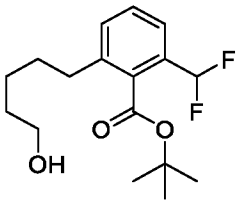
L50f

трет-бутил 2-(5-гидроксипентил)-6-метилбензоат (L50g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a, с** использованием 2-бром-6-метилбензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 278,6 $[M+H]^+$.



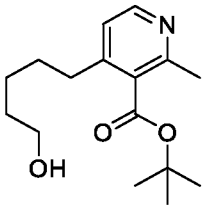
L50g

трет-бутил 2-(дифторметил)-6-(5-гидроксипентил)бензоат (L50h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a, с** использованием 2-бром-6-дифторметилбензойной кислоты. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,47 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 56,1 Гц, 1H), 3,65 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,75 – 2,66 (м, 2H), 1,71 – 1,54 (м, 13H), 1,49 – 1,38 (м, 2H).



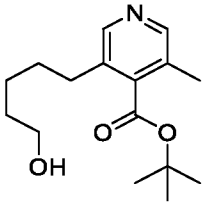
L50h

трет-бутил 4-(5-гидроксипентил)-2-метилникотинат (L50i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a, с** использованием 4-бром-2-метилникотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 280,1 $[M+H]^+$.



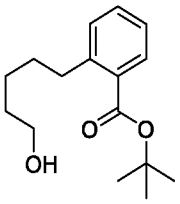
L50i

трет-бутил 3-(5-гидроксипентил)-5-метилизоникотинат (L50j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a, с** использованием 3-бром-5-метилизоникотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 279,9 $[M+H]^+$.



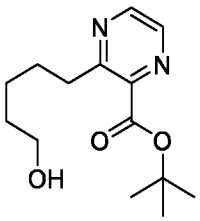
L50j

трет-бутил 2-(5-гидроксипентил)бензоат (L50k). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a, с** использованием 2-бромбензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 287,2 $[M+Na]^+$.



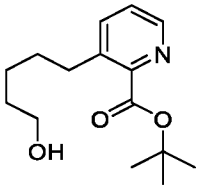
L50k

трет-бутил 3-(5-гидроксипентил)пиразин-2-карбоксилат (L50l). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a,** **с** использованием 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 267,2 $[M+H]^+$.



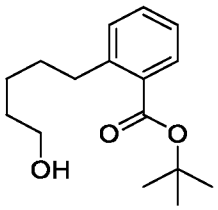
L50l

трет-бутил 3-(5-гидроксипентил)пиколинат (L50m). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 3-бромпиколиновой кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 266,2 $[M+H]^+$.



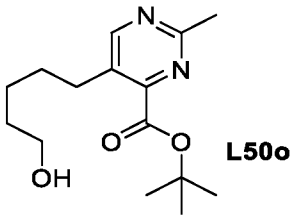
L50m

трет-бутил 2-(5-гидроксипентил)бензоат (L50n). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 2-бромбензойной кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 265,2 $[M+H]^+$.



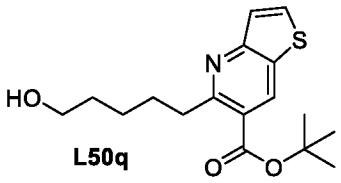
L50n

трет-бутил 5-(5-гидроксипентил)-2-метилпиримидин-4-карбоксилат (L50o). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a,** **с** использованием 5-бром-2-метил-пиримидин-4-карбоновой кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 280,9 $[M+H]^+$.



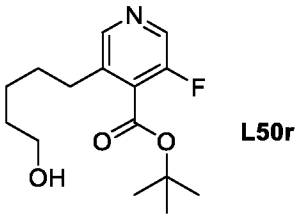
L50o

трет-бутил 5-(5-гидроксипентил)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксилат (L50a). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a, с** использованием 5-хлортиено[3,2-b]пиридин-6-карбоновой кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 322 $[M+H]^+$.



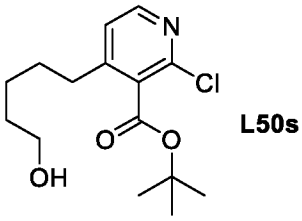
L50q

трет-бутил 4-фтор-2-(5-гидроксипентил)никотинат (L50r). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 2-бром-4-фторникотиновой кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 284,2 $[M+H]^+$.



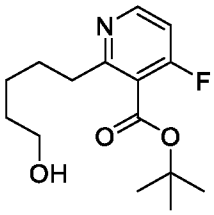
L50r

трет-бутил 2-хлор-4-(5-гидроксипентил)никотинат (L50s). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a,** с использованием 3 4-бром-2-хлорникотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 300,2 $[M+H]^+$.



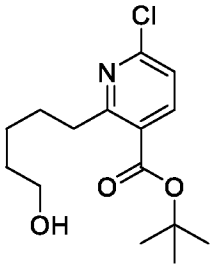
L50s

трет-бутил 4-фтор-2-(5-гидроксипентил)никотинат (L50t). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 2-бром-4-фторникотиновой кислоты вместо 3-бромпиридин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 284,2 $[M+H]^+$.



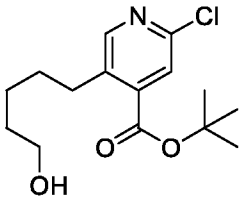
L50t

трет-бутил 6-хлор-2-(5-гидроксипентил)никотинат (L50u). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 2-бром-6-хлорникотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 300,2 $[M+H]^+$.



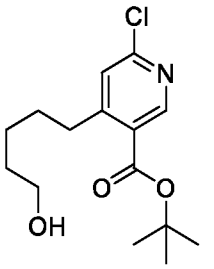
L50u

трет-бутил 2-хлор-5-(5-гидроксипентил)изоникотинат (L50v). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 5-бром-2-хлоризоникотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 300,2 $[M+H]^+$.



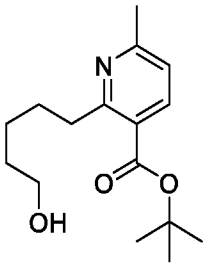
L50v

трет-бутил 6-хлор-4-(5-гидроксипентил)никотинат (L50w). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 4-бром-6-хлорникотиновой кислоты вместо 5-бром-2-хлоризоникотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 300,2 $[M+H]^+$.



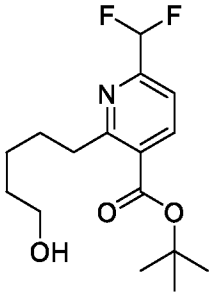
L50w

трет-бутил 2-(5-гидроксипентил)-6-метилникотинат (L50x). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 2-бром-6-метилникотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 280,2 $[M+H]^+$.



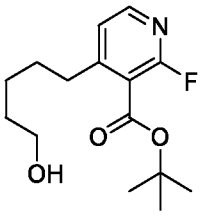
L50x

трет-бутил 6-(дифторметил)-2-(5-гидроксипентил)никотинат (L50y). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 4-хлор-6-(дифторметил)никотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 316,2 $[M+H]^+$.



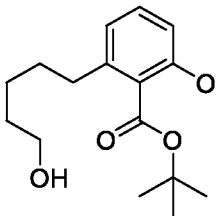
L50y

трет-бутил 2-фтор-4-(5-гидроксипентил)никотинат (L50z). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием трет-бутил 5-бром-2-фторизоникотината. ЭР/МС: *m/z* 284,2 $[M+H]^+$.



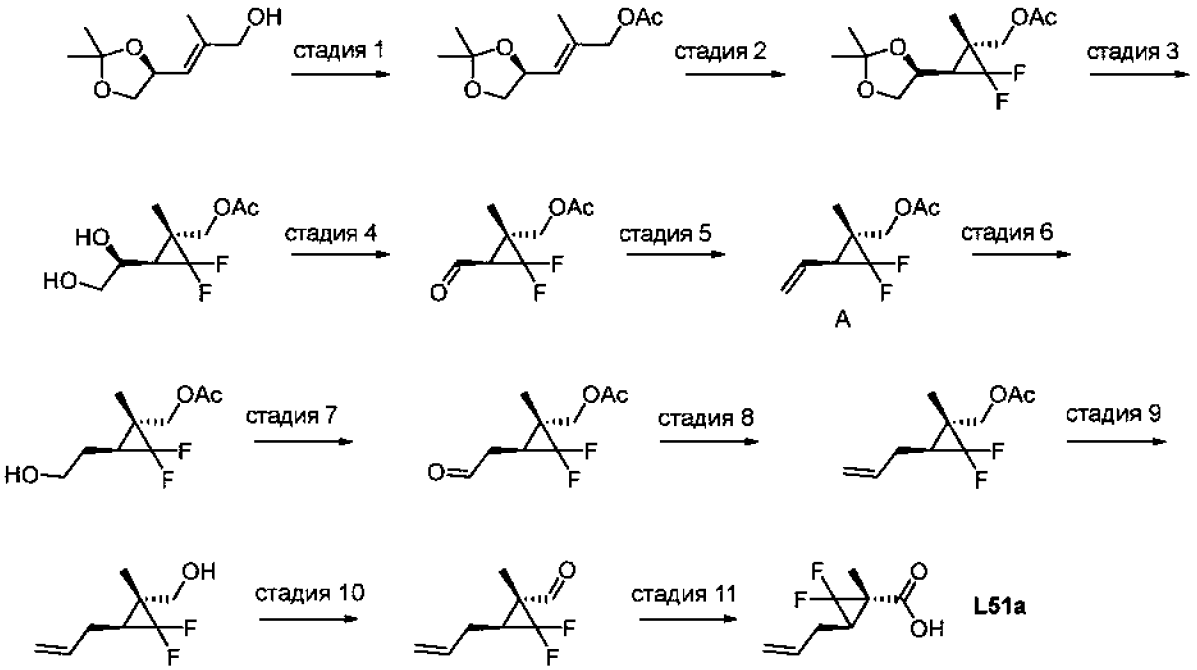
L50z

трет-бутил 2-(5-гидроксипентил)-6-метоксибензоат (L50aa). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**, с использованием 2-бром-6-метоксибензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 317,2 $[M+Na]^+$.



L50aa

Получение (1S,3R)-3-аллил-2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L51a)



(S,E)-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол получают, как описано в публикации *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 12205.

Стадия 1. (S,E)-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2-метилаллилацетат получали в стандартных условиях с использованием (S,E)-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-ола, ангидрида уксусной кислоты и триэтиламина в ТГФ.

Стадия 2. ((1R,3R)-3-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метилацетат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **I-17,** с применением (S,E)-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2-метилаллилацетата.

Стадия 3. ((1R,3R)-3-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метилацетат получали в стандартных условиях с использованием ((1R,3R)-3-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метилацетата в уксусной кислоте.

Стадия 4. ((1R,3R)-2,2-дифтор-3-формил-1-метилциклопропил)метилацетат получали в стандартных условиях с использованием ((1R,3R)-3-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метилацетата и натрия периодата в ТГФ и воде.

Стадия 5. ((1R,3S)-2,2-дифтор-1-метил-3-винилциклопропил)метилацетат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L15a,** с использованием ((1R,3R)-2,2-дифтор-3-формил-1-метилциклопропил)метилацетата.

Стадия 6. ((1R,3S)-2,2-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-1-метилциклопропил)метилацетат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 3 **L15a, с** использованием ((1R,3S)-2,2-дифтор-1-метил-3-винилциклопропил)метилацетата.

Стадия 7. ((1R,3S)-2,2-дифтор-1-метил-3-(2-оксоэтил)циклопропил)метилацетат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием ((1R,3S)-2,2-дифтор-3-(2-гидроксиэтил)-1-метилциклопропил)метилацетата. ЭР/МС: m/z 207,24 [M+H]+.

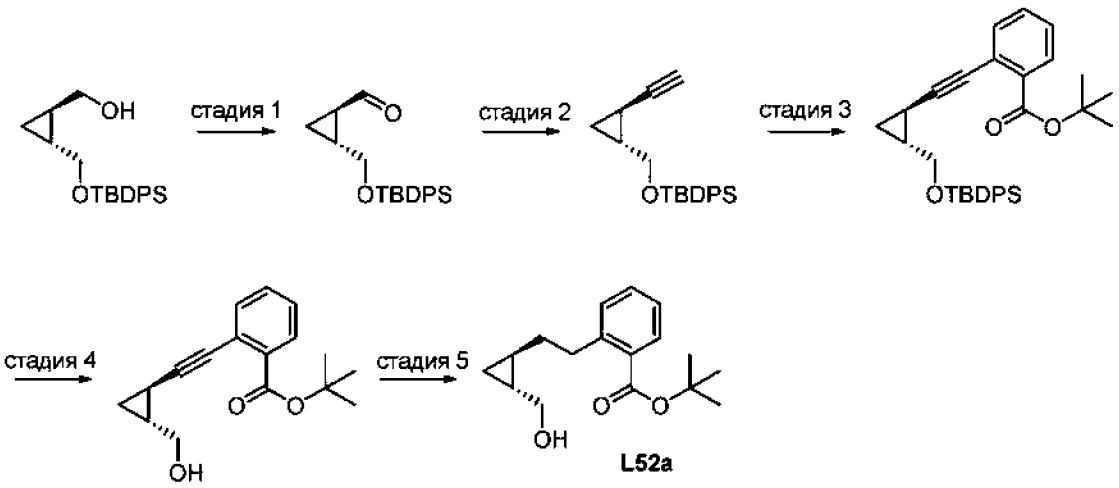
Стадия 8. ((1R,3S)-3-аллил-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метилацетат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L15a,** с использованием ((1R,3S)-2,2-дифтор-1-метил-3-(2-оксоэтил)циклопропил)метилацетата.

Стадия 9. ((1R,3S)-3-аллил-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метанол получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L27,** с использованием ((1R,3S)-3-аллил-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метилацетата.

Стадия 10. (1R,3S)-3-аллил-2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием ((1R,3S)-3-аллил-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метанола.

Стадия 11. (1S,3R)-3-аллил-2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 4 **L17**, с использованием (1R,3S)-3-аллил-2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбальдегида.

Получение трет-бутил 2-(2-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)бензоата (L52a):



Стадия 1. ДМСО (1,0 мл, 14,7 мМоль) по каплям добавляли к раствору оксалилхлорида (0,6 мл, 7,05 мМоль) в ДХМ (50 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 минут перед добавлением ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (2,00 г, 5,87 мМоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Добавляли ТЕА (4,1 мл, 29,4 мМоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Смесь разводили ДХМ и водой. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/гексан) с получением (1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида. ЭР/МС: *m/z* 361,2 $[M+Na]^+$.

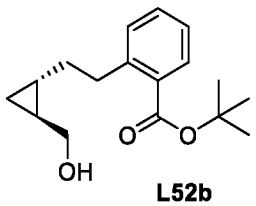
Стадия 2. По каплям добавляли диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (1,69 г, 8,82 мМоль) к смеси (1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида (1,99 г, 5,88 мМоль) и карбоната калия (1,62 г, 11,7 мМоль) в МеОН (60 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили гексаном и водой. Водный слой экстрагировали гексаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил(((1R,2R)-2-этинилциклопропил)метокси)дифенилсилана. ЭР/МС: *m/z* 334,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3. трет-бутил 2-(((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)бензоат получали в соответствии с методикой, описанной на стадии 2 для **L39**, с использованием трет-бутил(((1R,2R)-2-этинилциклопропил)метокси)дифенилсилана вместо 4-пентин-1-ола. ЭР/МС: *m/z* 533,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 4. TBAF (0,82 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,82 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-(((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)бензоата (0,209 г, 0,409 мМоль) в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разводили EtOAc и водой, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-2-(((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этинил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 295,2 $[M+Na]^+$.

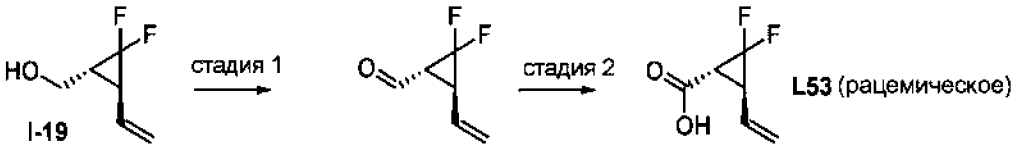
Стадия 5. Pd/C (0,003 г, 5% Pd на C, влажный) добавляли к раствору трет-бутил-2-(((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этинил)бензоата (0,056 г, 0,206 мМоль) в EtOH (10 мл). Смесь встряхивали на шейкере Парра при 20 фунтов на кв. дюйм H_2 в течение 1 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-2-(2-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 299,2 $[M+Na]^+$.

трет-бутил 2-(2-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)бензоат (L52b). Получали способом, аналогичным способу получения **L52a**, с использованием ((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола вместо ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола. ЭР/МС: *m/z* 299,2 $[M+Na]^+$.



L52b

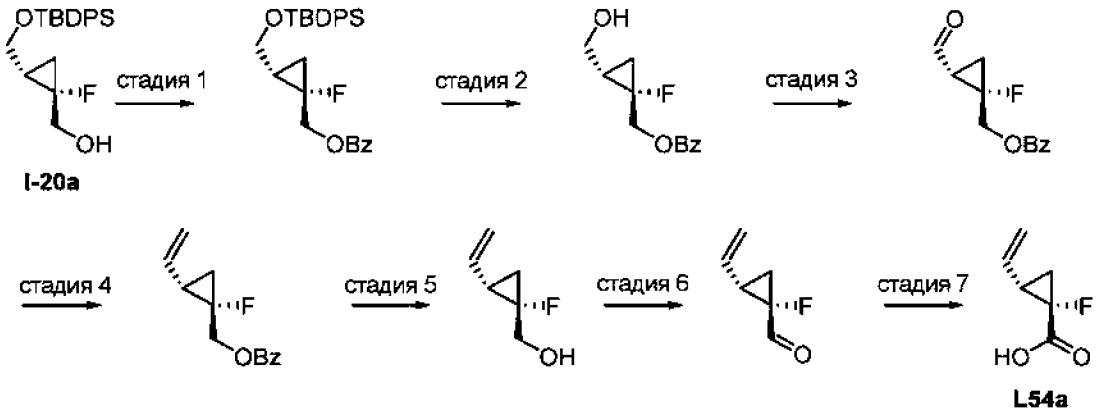
<u>Получение рац-(1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L53)</u>



Стадия 1. рац-(1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропан-1-карбальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием рац-((1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропил)метанола

Стадия 2. Раствор рац-(1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропан-1-карбальдегида (1,2 г, 9,1 мМоль) и 2-метил-2-бутена (4,8 мл, 45 мМоль) в ТГФ (20 мл), tBuOH (40 мл) и воде (20 мл) перемешивали в течение 5 мин. К этому раствору по каплям в течение 5 мин добавляли раствор хлорита натрия (2,1 г, 23 мМоль) в воде (5 мл). Смесь оставляли энергично перемешиваться в течение 1 часа. Добавляли 1 н. HCl и отделяли органический слой. Водный слой дважды промывали Et_2O. Объединенные органические слои сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали с получением рац-(1R,3S)-2,2-дифтор-3-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (**L53**) (1,3 г, 8,7 мМоль, 96%). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,62 – 5,51 (м, 1H), 5,40 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 5,32 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,04 – 2,92 (м, 1H), 2,41 (дд, J = 13,6, 7,2 Гц, 1H).

Получение (1S,2S)-1-фтор-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L54a)



Стадия 1. К раствору ((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанола (**I-20a**) (1,0 г, 2,8 мМоль) и триэтиламина (0,59 мл, 4,2 мМоль) в дихлорметане (12 мл) по каплям добавляли бензоилхлорид (0,36 мл, 3,1 мМоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный бикарбонат натрия и водный слой трижды промывали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метилбензоата, который использовали далее без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,19 – 8,08 (м, 3H), 7,73 – 7,64 (м, 4H), 7,59 – 7,50 (м, 2H), 7,45 – 7,33 (м, 6H), 4,62 (дд, J = 21,6, 13,0 Гц, 1H), 4,51 (ддд, J = 23,6, 12,9, 1,2 Гц, 1H), 3,94 (ддд, J = 11,0, 5,6, 1,6 Гц, 1H), 3,70 (ддд, J = 11,0, 8,4, 1,3 Гц, 1H), 1,51 – 1,40 (м, 1H), 1,02 (с, 9H), 1,00 – 0,78 (м, 2H).

Стадия 2. ((1S,2S)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)метилбензоат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L2a,** с использованием ((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси) метил)-1-фторциклопропил)метилбензоата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,11 – 8,05 (м, 2H), 7,62 – 7,56 (м, 1H), 7,50 – 7,42 (м, 2H), 4,65 (дд, J = 22,5, 13,0 Гц, 1H), 4,60 – 4,50 (м, 1H), 3,97 (дт, J = 12,3, 6,2 Гц, 1H), 3,72 – 3,63 (м, 1H), 1,55 – 1,46 (м, 1H), 1,14 – 1,02 (м, 2H).

Стадия 3. ((1S,2S)-1-фтор-2-формилциклопропил)метилбензоат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием ((1S,2S)-1-фтор-2-(гидроксиметил)циклопропил)метилбензоата.

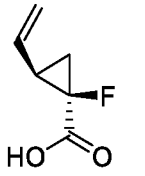
Стадия 4. ((1S,2S)-1-фтор-2-винилциклопропил)метилбензоат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L15a,** с использованием ((1S,2S)-1-фтор-2-формилциклопропил)метилбензоата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,12 – 8,07 (м, 2H), 7,61 – 7,55 (м, 1H), 7,50 – 7,42 (м, 2H), 5,64 (дддд, J = 17,1, 10,3, 8,7, 1,5 Гц, 1H), 5,26 (дд, J = 17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 10,4, 1,6 Гц, 1H), 4,65 – 4,51 (м, 2H), 1,90 – 1,79 (м, 1H), 1,30 – 1,14 (м, 2H).

Стадия 5. ((1S,2S)-1-фтор-2-винилциклопропил)метанол получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 5 **I-17, с** использованием ((1S,2S)-1-фтор-2-винилциклопропил)метилбензоата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,62 (дддд, J = 17,2, 10,3, 8,8, 1,5 Гц, 1H), 5,24 (дд, J = 17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 10,4, 1,7 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 21,9 Гц, 2H), 1,71 (кд, J = 9,0, 3,2 Гц, 1H), 1,19 – 1,05 (м, 2H).

Стадия 6. (1S,2S)-1-фтор-2-винилциклопропан-1-карбальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием ((1S,2S)-1-фтор-2-винилциклопропил)метанола.

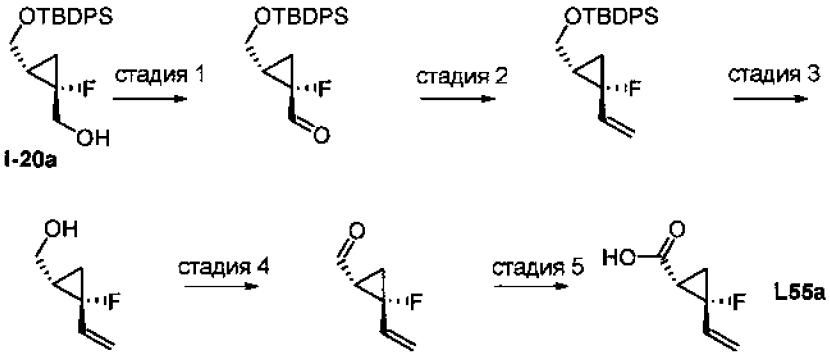
Стадия 7. (1S,2S)-1-фтор-2-винилциклопропан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 4 **L17,** с использованием (1S,2S)-1-фтор-2-винилциклопропан-1-карбальдегида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,59 (дддд, J = 17,2, 10,3, 8,6, 1,5 Гц, 1H), 5,33 (дд, J = 17,5, 1,2 Гц, 1H), 5,22 (дд, J = 10,3, 1,4 Гц, 1H), 1,76 (тд, J = 10,0, 6,5 Гц, 1H), 1,28 – 1,13 (м, 2H).

(1R,2R)-1-фтор-2-винилциклопропан-1-карбоновая кислота (L54b). Получали способом, аналогичным способу получения **L54a**, с использованием **I-20b**. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,59 (дддд, J = 17,2, 10,3, 8,6, 1,5 Гц, 1H), 5,33 (дд, J = 17,5, 1,2 Гц, 1H), 5,22 (дд, J = 10,3, 1,4 Гц, 1H), 1,76 (тд, J = 10,0, 6,5 Гц, 1H), 1,28 – 1,13 (м, 2H).



L54b

Получение (1S,2R)-2-фтор-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L55a)



Стадия 1. (1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропан-1-карбальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием ((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропил)метанола.

Стадия 2. трет-бутил(((1S,2R)-2-фтор-2-винилциклопропил)метокси)дифенилсилан получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L15a,** с использованием (1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-фторциклопропан-1-карбальдегида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,71 – 7,65 (м, 4H), 7,45 – 7,32 (м, 6H), 5,68 (ддд, J = 21,1, 17,2, 11,0 Гц, 1H), 5,28 (дт, J = 17,2, 1,0 Гц, 1H), 5,11 (дт, J = 10,9, 1,2 Гц, 1H), 3,88 (ддд, J = 11,1, 6,2, 1,7 Гц, 1H), 3,80 (ддд, J = 11,1, 7,7, 1,3 Гц, 1H), 1,40 – 1,29 (м, 1H), 1,04 – 0,89 (м, 2H).

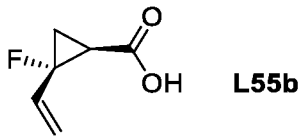
Стадия 3. ((1S,2R)-2-фтор-2-винилциклопропил)метанол получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L2a,** с использованием трет-бутил(((1S,2R)-2-фтор-2-винилциклопропил)метокси)дифенилсилана. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,71 (ддд, J = 21,4, 17,2, 11,0 Гц, 1H), 5,32 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 5,15 (дт, J = 11,0, 1,2 Гц, 1H), 3,95 (дддд, J = 11,8, 7,5, 5,8, 1,5 Гц, 1H), 3,70 (дддд, J = 11,8, 8,6, 4,8, 1,4 Гц, 1H), 1,52 – 1,36 (м, 2H), 1,24 – 0,98 (м, 2H).

Стадия 4. (1S,2R)-2-фтор-2-винилциклопропан-1-карбальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L30a,** с использованием ((1S,2R)-2-фтор-2-винилциклопропил)метанола.

Стадия 5. (1S,2R)-2-фтор-2-винилциклопропан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 4 **L17,**

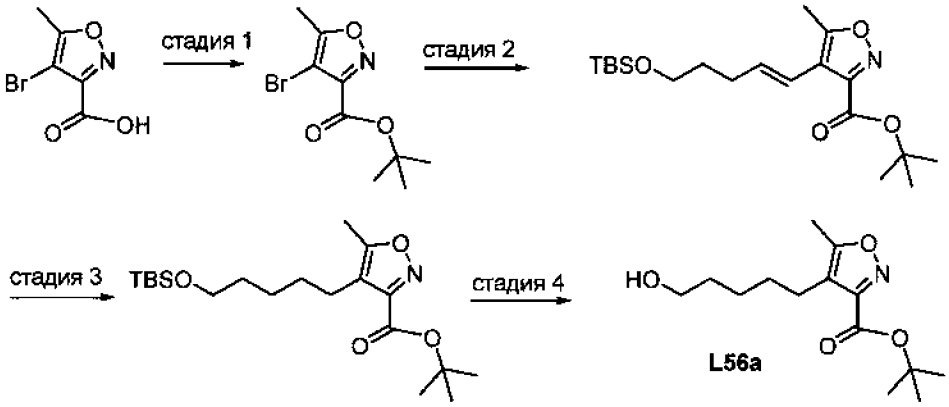
с использованием (1S,2R)-2-фтор-2-винилциклопропан-1-карбальдегида. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,67 (ддд, J = 19,7, 17,2, 10,9 Гц, 1H), 5,45 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 1,98 (ддд, J = 9,8, 7,6, 2,4 Гц, 1H), 1,45 – 1,33 (м, 2H).

(1S,2S)-2-фтор-2-винилциклопропан-1-карбоновая кислота (L55b). Получали способом, аналогичным способу получения **L55a**, с использованием **I-20d**. 1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,96 (ддд, J = 23,6, 17,3, 11,2 Гц, 1H), 5,55 (дд, J = 17,3, 1,2 Гц, 1H), 5,34 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 2,40 (ддд, J = 17,9, 10,1, 7,9 Гц, 1H), 1,80 (ддд, J = 18,7, 10,2, 6,9 Гц, 1H), 1,60 (дт, J = 12,6, 7,5 Гц, 1H).



L55b

Получение трет-бутил 4-(5-гидроксипентил)-5-метил-изоксазол-3-карбоксилата (L56a):



L56a

Стадия 1. 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (4,05 мл, 18,2 мМоль) добавляли к раствору 4-бром-5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (1,25 г, 6,07 мМоль) в тетрагидрофуране (15 мл), и полученную смесь нагревали при 65 °C в течение ночи. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил 4-бром-5-метилизоксазола-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 263,56 $[M+H]^+$.

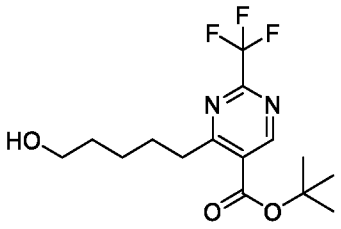
Стадия 2. Карбонат цезия (404 мг, 1,24 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-бром-5-метилизоксазол-3-карбоксилата (250 мг, 0,95 мМоль) и трет-бутил-диметил-[(E)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пент-4-энокси]силана (получен согласно *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 16140) (342 мг, 1,05 мМоль) в 1,4-диоксане (1,25 мл) и воде (0,25 мл) при комнатной температуре. Эту реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)

дихлорид (78 мг, 0,01 мМоль) и смесь нагревали при 110 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-4-[(E)-5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипент-1-енил]-5-метилизоксазол-3-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 6,42 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 5,89 (м, J = 16,2, 6,9 Гц, 1H), 3,66 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,31 – 2,23 (м, 2H), 1,73 – 1,64 (м, 2H), 1,60 (с, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Стадия 3. 10% палладий на угле (66,9 мг, 0,063 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-[(E)-5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипент-1-енил]-5-метил-изоксазол-3-карбоксилата (120 мг, 0,31 мМоль) в этилацетате (2 мл). Реакционный сосуд продували аргоном и помещали в атмосферу водорода при перемешивании в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали для удаления палладия и промывали этилацетатом. Органические слои концентрировали с получением трет-бутил-4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипентил]-5-метилизоксазол-3-карбоксилата, который использовали в неочищенном виде на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,62 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,58 – 2,52 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,63 (с, 9H), 1,58 – 1,48 (м, 3H), 1,42 – 1,33 (м, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

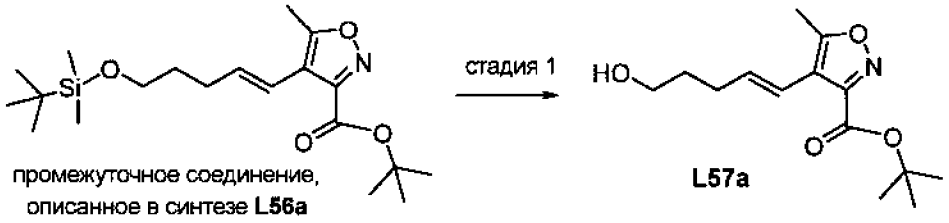
Стадия 4. Тетрабутиламмония фторид (0,32 мл, 0,32 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-[5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипентил]-5-метилизоксазол-3-карбоксилата (101,2 мг, 0,26 мМоль) в тетрагидрофуране (2 мл), и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Органические вещества концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-65% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-4-(5-гидроксипентил)-5-метилизоксазол-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 269,72 $[M+H]^+$.

трет-бутил 4-(5-гидроксипентил)-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилат (L58b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L58a с** использованием 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновой кислоты вместо 3-хлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 334,9 $[M+H]^+$.



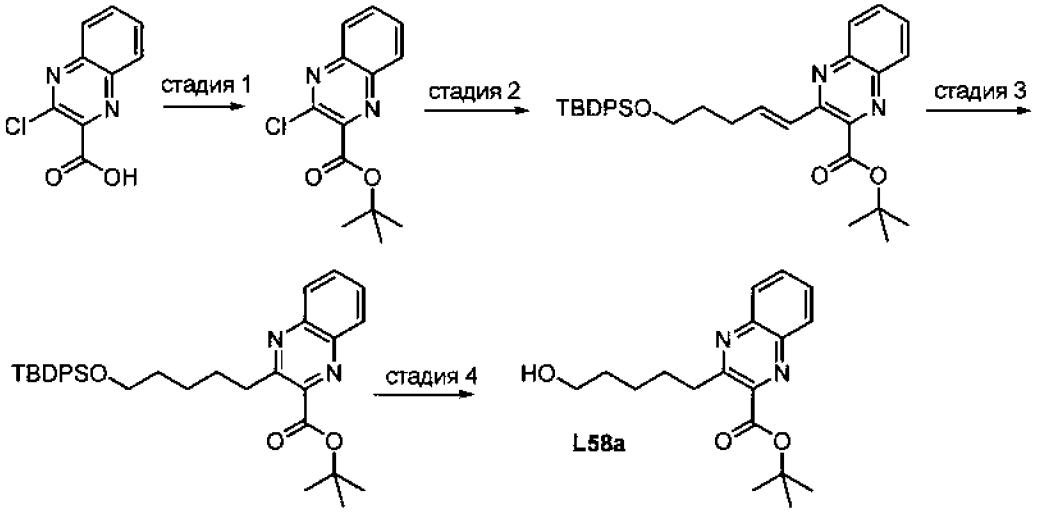
L58b

Получение трет-бутил 4-[(E)-5-гидроксипент-1-енил]-5-метил-изоксазол-3-карбоксилата (L57a)



Стадия 1. 1 М раствор тетрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (0,25 мл, 0,25 мМоль) добавляли к трет-бутил 4-[(E)-5-[трет-бутил(диметил)силил]оксипент-1-енил]-5-метил-изоксазол-3-карбоксилату (80 мг, 0,21 мМоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и полученный раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-55% этилацетат в гексане) для получения трет-бутил 4-[(E)-5-гидроксипент-1-енил]-5-метил-изоксазол-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 267,70 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил 3-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]хиноксалин-2-карбоксилата (L58a)



Стадия 1. 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (1,87 мл, 8,4 мМоль) добавляли к раствору 3-хлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,4 мМоль), растворенной в тетрагидрофуране (6 мл) в герметичную колбу и полученную реакционную смесь нагревали при 65 °C в течение 90 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Органические слои собирали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-3-хлорхиноксалин-2-

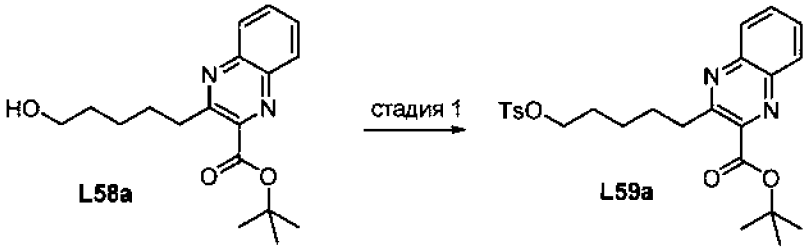
карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,22 – 8,17 (м, 1H), 8,10 – 8,02 (м, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 2H), 1,72 (с, 9H).

Стадия 2. Карбонат цезия (480 мг, 1,47 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-хлорхиноксалин-2-карбоксилата (300 мг, 1,13 мМоль) и трет-бутил-дифенил-[(E)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пент-4-энокси]силана (получен согласно *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 11506) (562 мг, 1,25 мМоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре. Эту реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (93 мг, 0,11 мМоль) и смесь нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-15% этилацетата в гексане) **с** получением трет-бутил-3-[(E)-5-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипент-1-енил]хиноксалин-2-карбоксилата **в** виде геля оранжевого цвета. ЭР/МС: *m/z* 552,97 $[M+H]^+$.

Стадия 3. р-толуолсульфонгидразид (1,4 г, 7,54 мМоль) и ацетат натрия (743 мг, 9,05 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил 3-[(E)-5-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипент-1-енил]хиноксалин-2-карбоксилата (417 мг, 0,75 мМоль) в тетрагидрофуране (14 мл) и воде (7 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением трет-бутил-3-[5-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипентил]хиноксалин-2-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 554,59 $[M+H]^+$.

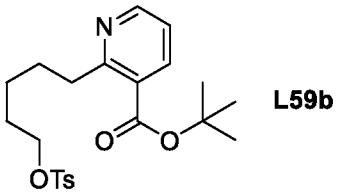
Стадия 4. 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (2,58 мл, 2,58 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-[5-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипентил]хиноксалин-2-карбоксилата (477 мг, 0,86 мМоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-3-(5-гидроксипентил)хиноксалин-2-карбоксилата в виде масла желтого цвета. ЭР/МС: *m/z* 316,94 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил 3-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]хиноксалин-2-карбоксилата (L59a)



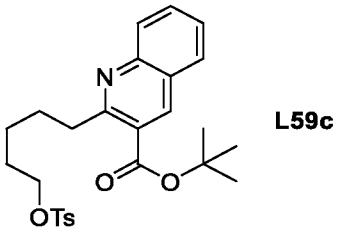
Стадия 1. р-толуолсульфонилхлорид (171 мг, 0,90 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил 3-(5-гидроксипентил)хиноксалин-2-карбоксилата (236 мг, 0,75 мМоль) в дихлорметане (1 мл) и пиридине (0,2 мл) в качестве сорастворителя, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили в избыточном количестве воды и дважды экстрагировали дихлорметаном. Полученные органические слои собирали, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил 3-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]хиноксалин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 470,89 $[M+H]^+$.

трет-бутил 2-(5-(тозилокси)пентил)никотинат (L59b). Получали способом, аналогичным способу получения **L58a/L59a, с** использованием трет-бутил 2-бромпиридин-3-карбоксилата в качестве исходного материала. ЭР/МС: *m/z* 420,9 $[M+H]^+$.



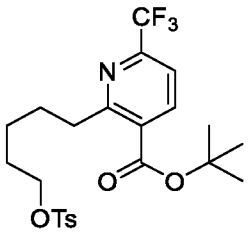
L59b

трет-бутил 2-(5-(тозилокси)пентил)хинолин-3-карбоксилат (L59c). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, с** использованием трет-бутил 2-хлорхинолин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 470,62 $[M+H]^+$.



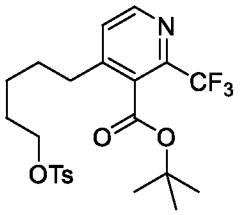
L59c

трет-бутил 2-(5-(тозилокси)пентил)-6-(трифторметил)никотинат (L59d). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, с** использованием трет-бутил 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 487,86 $[M+H]^+$.



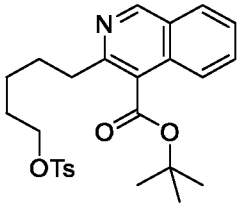
L59d

трет-бутил 4-(5-(тозилокси)пентил)-2-(трифторметил)никотинат (L59e). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, c** использованием трет-бутил 4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 487,90 $[M+H]^+$.



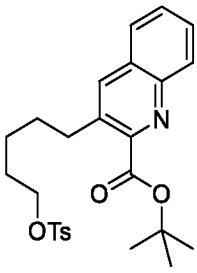
L59e

трет-бутил 3-(5-(тозилокси)пентил)изохинолин-4-карбоксилат (L59f). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, c** использованием 3-хлоризохинолин-4-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 469,97 $[M+H]^+$.



L59f

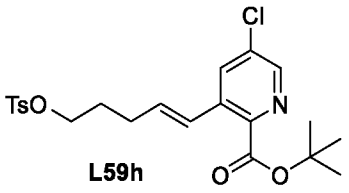
трет-бутил 3-(5-(тозилокси)пентил)хинолин-2-карбоксилат (L59g). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, c** использованием трет-бутил 3-бромхинолин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 469,79 $[M+H]^+$.



L59g

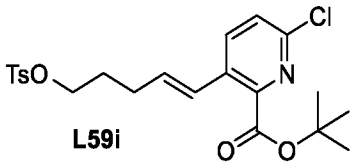
трет-бутил (E)-5-хлор-3-(5-(тозилокси)пент-1-ен-1-ил)пиколинат (L59h). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадий 1, 2 и 4

в синтезе **L58a и** стадии 1 **L59a**, с использованием 3-бром-5-хлорпиколиновой кислоты вместо 3-хлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 451,7 $[M+H]^+$.



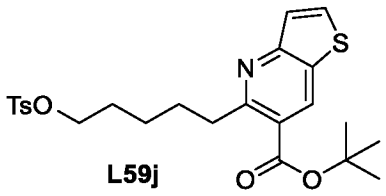
L59h

трет-бутил (E)-6-хлор-3-(5-(тозилокси)пент-1-ен-1-ил)пиколинат (L59i). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадий 1, 2 и 4 в синтезе **L58a и** стадии 1 **L59a**, с использованием 3-бром-6-хлорпиколиновой кислоты вместо 3-хлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 451,6 $[M+H]^+$.



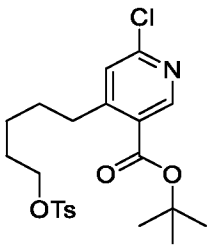
L59i

трет-бутил 5-(5-(тозилокси)пентил)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксилат (L59j). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L59a, с** использованием **L50q**. ЭР/МС: *m/z* 475,9 $[M+H]^+$.



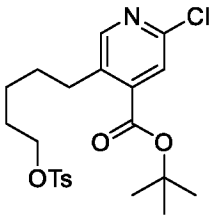
L59j

трет-бутил 6-хлор-4-(5-(тозилокси)пентил)никотинат (L59k). Получали способом, аналогичным способу получения **L59a,** с использованием **L50w**. ЭР/МС: *m/z* 454,2 $[M+H]^+$.



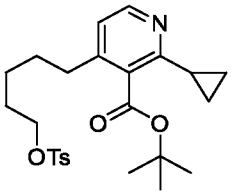
L59k

трет-бутил 2-хлор-5-(5-(тозилокси)пентил)изоникотинат (L59l). Получали способом, аналогичным способу получения **L59a,** с использованием трет-бутил 2-хлор-5-(5-гидроксипентил)изоникотината (**L50v**). ЭР/МС: *m/z* 454,2 $[M+H]^+$.



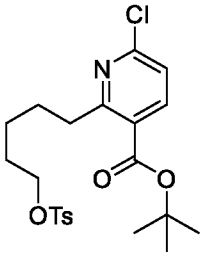
L59l

трет-бутил 2-циклопропил-4-(5-(тозилокси)пентил)никотинат (L59m). Получали способом, аналогичным способу получения **L59a,** с использованием **L60a**. ЭР/МС: ЭР/МС: *m/z* 460,3 $[M+H]^+$.



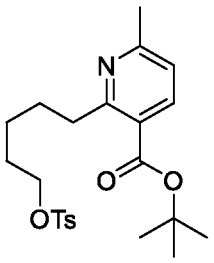
L59m

трет-бутил 6-хлор-2-(5-(тозилокси)пентил)никотинат (L59n). Получали способом, аналогичным способу получения **L59a,** с использованием **L50u**. ЭР/МС: *m/z* 454,2 $[M+H]^+$.



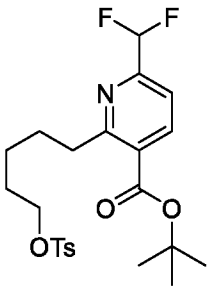
L59n

трет-бутил 6-метил-2-(5-(тозилокси)пентил)никотинат (L59o). Получали способом, аналогичным способу получения **L59a,** с использованием **L50x**. ЭР/МС: *m/z* 434,2 $[M+H]^+$.



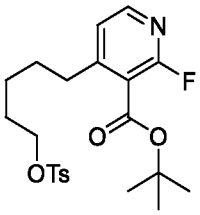
L59o

трет-бутил 6-(дифторметил)-2-(5-(тозилокси)пентил)никотинат (L59p). Получали способом, аналогичным способу получения **L59a,** с использованием **L50y**. ЭР/МС: *m/z* 470,2 $[M+H]^+$.



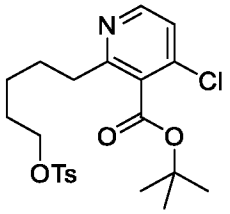
L59p

трет-бутил 2-фтор-4-(5-(тозилокси)пентил)никотинат (L59q). Получали способом, аналогичным способу получения **L59a,** с использованием **L50z**. ЭР/МС: *m/z* 438,9 $[M+H]^+$.



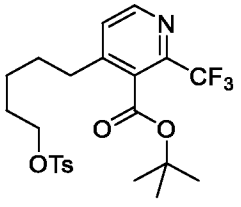
L59q

трет-бутил 4-хлор-2-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]пиридин-3-карбоксилат (L59r). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, с** использованием трет-бутил 2-бром-4-хлор-пиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 455,0 $[M+H]^+$.



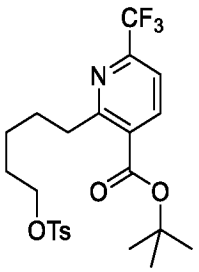
L59r

трет-бутил 4-(5-(тозилокси)пентил)-2-(трифторметил)никотинат (L59s). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, с** использованием трет-бутил 4-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 487,9 $[M+H]^+$.



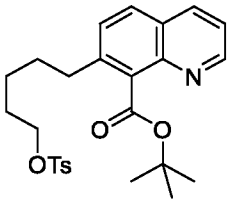
L59s

трет-бутил 2-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат (L59t). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, с** использованием трет-бутил 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 487,9 $[M+H]^+$.



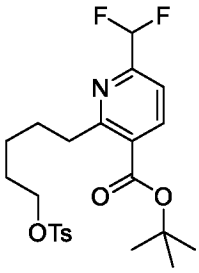
L59t

трет-бутил 7-(5-(тозилокси)пентил)хинолин-8-карбоксилат (L59u). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, с** использованием трет-бутил 7-хлорхинолин-8-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 470,7 $[M+H]^+$.



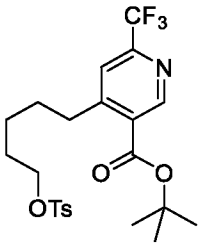
L59u

трет-бутил 6-(дифторметил)-2-(5-(тозилокси)пентил)никотинат (L59v). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, с** использованием трет-бутил 2-хлор-6-(дифторметил)пиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 469,9 $[M+H]^+$.



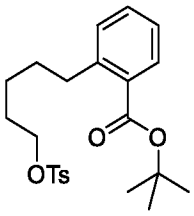
L59v

трет-бутил 4-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат (L59w). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a, с** использованием трет-бутил 4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 487,9 $[M+H]^+$.



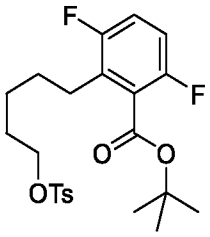
L59w

трет-бутил 2-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59x). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L59a,** с использованием трет-бутил 2-(5-гидроксипентил)бензоата (**L50n**) вместо **L58a**. ЭР/МС: *m/z* 441,2 $[M+Na]^+$.



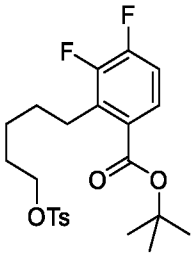
L59x

трет-бутил 3,6-дифтор-2-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]бензоат (L59y). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a/L59a,** с использованием 2-бром-3,6-дифтор-бензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 477,2 $[M+Na]^+$.



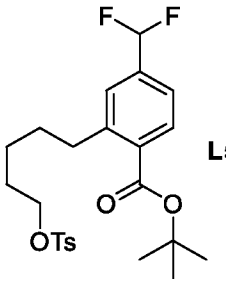
L59y

трет-бутил 3,4-дифтор-2-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]бензоат (L59z). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L50a/L59a,** с использованием 2-бром-3,4-дифтор-бензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 477,2 $[M+Na]^+$.



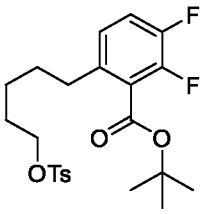
L59z

трет-бутил 4-(дифторметил)-2-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59aa). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a**, с использованием 2-бром-4-(дифторметил)бензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 491,2 $[M+Na]^+$.



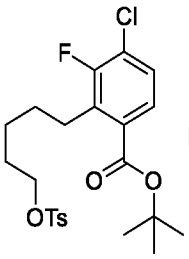
L59aa

трет-бутил 2,3-дифтор-6-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59bb). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a**, с использованием 6-бром-2,3-дифторбензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 477,2 $[M+Na]^+$.



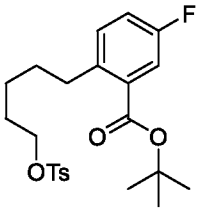
L59bb

трет-бутил 4-хлор-3-фтор-2-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59cc). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a**, с использованием 2-бром-4-хлор-3-фторбензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 493,2 $[M+Na]^+$.



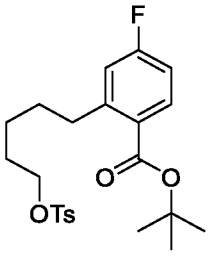
L59cc

трет-бутил 5-фтор-2-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59dd). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a**, с использованием 2-бром-5-фторбензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 459,2 $[M+Na]^+$.



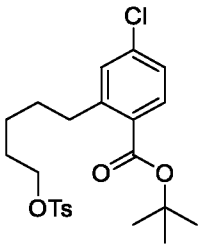
L59dd

трет-бутил 4-фтор-2-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59ee). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a**, с использованием 2-бром-4-фторбензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 459,2 $[M+Na]^+$.



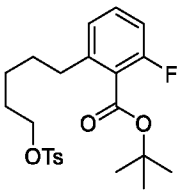
L59ee

трет-бутил 4-хлор-2-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59ff). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a**, с использованием 2-бром-4-хлорбензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 475,2 $[M+Na]^+$.



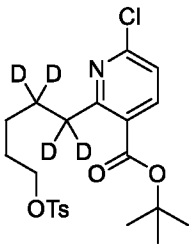
L59ff

трет-бутил 2-фтор-6-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59gg). Получали способом, аналогичным способу получения **L59a**, с использованием **L50b**. ЭР/МС: *m/z* 459,2 $[M+Na]^+$.



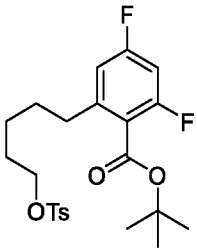
L59gg

трет-бутил 6-хлор-2-(5-(тозилокси)пентил-1,1,2,2-d4)никотинат (L59hh). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**/**L59a**, начиная с 2-бром-6-хлорникотиновой кислоты и с использованием газообразного дейтерия (5% Pt/C, 50 °C в этилацетате, 16 ч) на стадии 3 вместо газообразного водорода. ЭР/МС: *m/z* 458,88 $[M+H]^+$.



L59hh

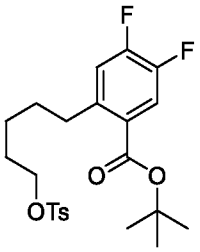
трет-бутил 2,4-дифтор-6-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59ii). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**/**L59a**, с использованием 2-бром-4,6-дифторбензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 476,8 $[M+Na]^+$.



L59ii

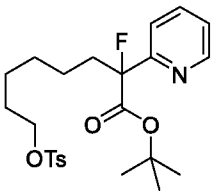
трет-бутил 4,5-дифтор-2-(5-(тозилокси)пентил)бензоат (L59jj). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a**/**L59a**, с использованием 2-бром-4,6-дифторбензойной кислоты. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,81 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64

(дд, J = 11,2, 8,3 Гц, 1H), 7,40 – 7,34 (м, 2H), 6,96 (дд, J = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 4,05 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,92 – 2,82 (м, 2H), 1,78 – 1,66 (м, 2H), 1,59 (с, 9H), 1,58 – 1,48 (м, 4H), 1,46 – 1,27 (м, 3H).



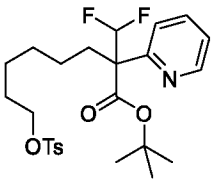
L59jj

трет-бутил 2-фтор-2-(пиридин-2-ил)-8-(тозилокси)октаноат (L59kk). Получали способом, аналогичным способу получения **L58a, c** использованием **L65b**. ЭР/МС: *m/z* 466,3 $[M+H]^+$.



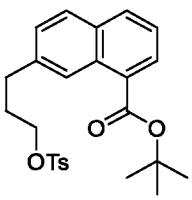
L59kk

трет-бутил 2-(дифторметил)-2-(пиридин-2-ил)-8-(тозилокси)октаноат (L59ll). Получали способом, аналогичным способу получения **L58a, c** использованием **L65d**. ЭР/МС: *m/z* 498,3 $[M+H]^+$.



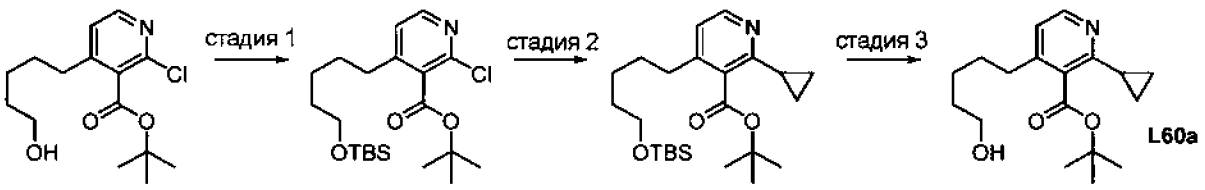
L59ll

трет-бутил 7-(3-(тозилокси)пропил)-1-нафтоат (L59mm). Получали способом, аналогичным способу получения **L50a/L59a**, с использованием 7-бром-1-нафтойной кислоты и пропаргилового спирта. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,67 (с, 1H), 8,13 – 8,08 (м, 1H), 7,95 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 8,1, 7,3 Гц, 1H), 7,36 – 7,30 (м, 3H), 4,10 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,92 – 2,44 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,22 – 2,08 (м, 2H), 1,70 (с, 9H).



L59mm

<u>Получение трет-бутил 2-циклопропил-4-(5-гидроксипентил)никотината (L60a):</u>

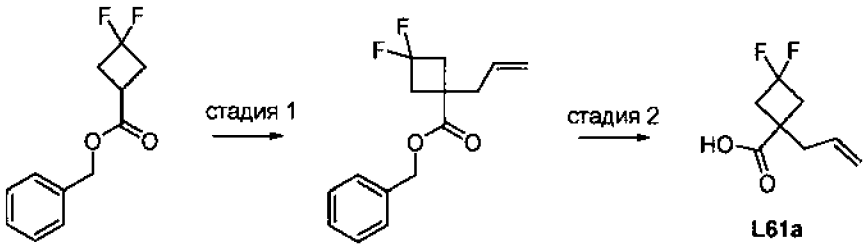


Стадия 1. трет-бутил 4-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)-2-хлорникотинат получали в соответствии с методикой, описанной на стадии 1 для **L25**, с использованием трет-бутил 2-хлор-4-(5-гидроксипентил)никотината (**L50s**) вместо метил-9-гидроксинонаноата. ЭР/МС: *m/z* 414,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Смесь трет-бутил 4-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)-2-хлорникотината (0,222 г, 0,537 мМоль), циклопропилбороновой кислоты (0,138 г, 1,61 мМоль), трициклогексилфосфина (0,015 г, 0,054 мМоль) и трехосновного фосфата калия (0,399 г, 1,88 мМоль) в толуоле (3,0 мл) и воде (0,15 мл) барботировали N_2 в течение около 3 мин. Добавляли палладия(II) ацетат (0,012 г, 0,054 мМоль) и смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-4-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)-2-циклопропилникотината. ЭР/МС: *m/z* 420,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. трет-бутил 2-циклопропил-4-(5-гидроксипентил)никотинат получали в соответствии с методикой, описанной на стадии 4 для **L52a**, с использованием трет-бутил 4-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)-2-циклопропилникотината вместо трет-бутил 2-(((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)бензоата. ЭР/МС: *m/z* 306,3 $[M+H]^+$.

<u>Получение 1-аллил-3,3-дифтор-циклобутанкарбоновой кислоты (L61a)</u>

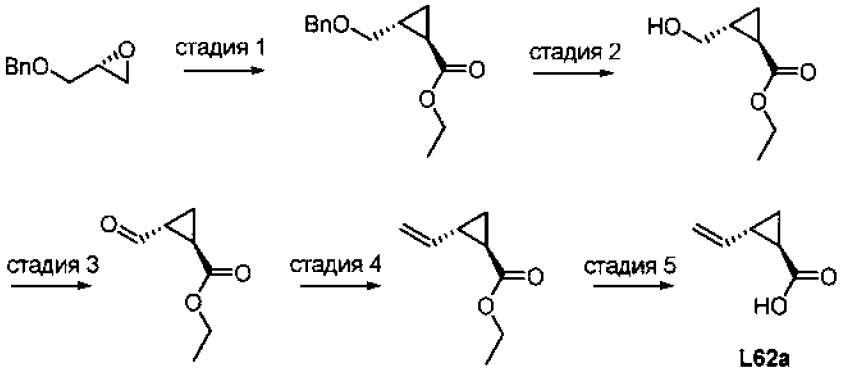


Стадия 1. Бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилат (500 мг, 2,21 мМоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл), помещали в атмосферу аргона и охлаждали до -78 °C. Добавляли 1М раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (2,43 мл, 2,43 мМоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78 °C.

По каплям добавляли аллилиодид (0,26 мл, 2,87 мМоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат в гексане) с получением бензил-1-аллил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,44 – 7,33 (м, 5H), 5,65 (м, J = 17,3, 10,4, 7,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,14 – 5,04 (м, 2H), 3,11 – 2,96 (м, 2H), 2,66 – 2,47 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 мгц, хлороформ-*d*) δ -87,58 (м, *J* = 196,7, 13,3, 8,7 Гц), -88,54 – -91,38 (m).

Стадия 2. Бензил 1-аллил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилат (150 мг, 0,56 мМоль) растворяли в безводном дихлорметане (3 мл), подвергали воздействию атмосферы аргона и охлаждали до -78 °C. По каплям добавляли 1M раствор трибромида бора в дихлорметане (1,13 мл, 1,13 мМоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (1,3 мл) и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-70% этилацетат в гексане) с получением 1-аллил-3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,81 – 5,68 (м, 1H), 5,22 – 5,14 (м, 2H), 3,14 – 2,99 (м, 2H), 2,66 – 2,52 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (376 мгц, хлороформ-d) δ -87,53 (м, J = 197,4, 13,2, 8,7 Гц), -90,30 (м, J = 197,1, 13,4 Гц).

Получение (1R,2S)-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L62a):



Стадия 1. Гидрид натрия (60%, 40,9 г, 1,02 моль) добавляли к толуолу (1,05 л). По каплям добавляли триэтилфосфоноацетат (248 г, 1,11 моль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Затем к смеси по каплям добавляли (R)-2-((бензилокси)метил)оксиран. Затем реакционную смесь нагревали до 130 °C и перемешивали в течение 12 часов. Смесь охлаждали и выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl, охлажденный на ледяной бане. Фазы разделяли и водную фазу дважды

экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (2%-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением этил(1R,2R)-2-((бензилокси)метил)циклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 мгц): δ 7,32–7,24 (м, 5H), 4,50 (с, 2H), 4,12–4,07 (м, 2H), 3,43–3,41 (м, 1H), 3,36–3,33 (м, 1H), 1,72–1,71 (м, 1H), 1,55–1,54 (м, 1H), 1,25–1,18 (м, 4H), 0,84–0,84 (м, 1H).

Стадия 2. Палладий на угле (16,5 г) растворяли в EtOH (700 мл) в сосуде для гидрирования. Одной порцией добавляли этил-(1R,2R)-2-((бензилокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (70 г, 298 мМоль). Смесь продували водородом и перемешивали под давлением водорода 30 фунтов на кв. дюйм в течение 24 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (10:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением этил-(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 мгц): δ 1,03 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,11–4,06 (м, 2H), 3,58–3,55 (м, 1H), 3,44–3,40 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,24-1,20 (м, 3H), 1,17-1,14 (м, 1H).

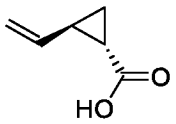
Стадия 3. этил (1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (74 г, 513 мМоль) растворяли в ДХМ (1,1 л). Добавляли PCC (221 г, 1,03 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (10:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением этил-(1R,2R)-2-формилциклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 мгц): δ 9,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,14-4,09 (м, 2H), 2,38-2,37 (м, 1H), 2,22-2,20 (м, 1H), 1,56-1,54 (м, 1H), 1,48-1,46 (м, 1H), 1,24-1,21 (м, 1H).

Стадия 4. Метилтрифенилфосфония бромид (50,2 г, 140 мМоль) растворяли в ТГФ. Добавляли трет-бутоксид калия (15 г, 133 мМоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. По каплям добавляли этил (1R,2R)-2-формилциклопропан-1-карбоксилат (20 г, 140 мМоль) в виде раствора в ТГФ (760 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (пентан/ДХМ от 10/1 до 3/1) с получением этил-(1R,2S)-2-винилциклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 мгц): δ 5,39-5,37 (м, 1H), 5,18-5,14 (д, J = 16,4 Гц, 1H),

4,99-4,97 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 2,02-2,00 (м, 1H), 1,63-162 (м, 1H), 1,37-1,35 (м, 1H), 1,27-1,24 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,97-0,97 (м, 1H).

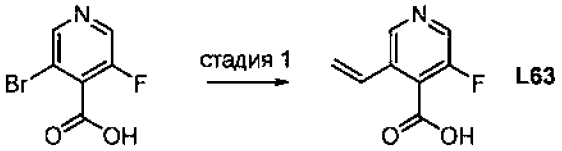
Стадия 5. (1R,2S)-2-винилциклопропан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L48,** и использовали без дополнительной очистки.

(1S,2R)-2-винилциклопропан-1-карбоновая кислота (L62b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L62a,** из (S)-2-((бензилокси)метил)оксирана и использовали без дополнительной очистки.



L62b

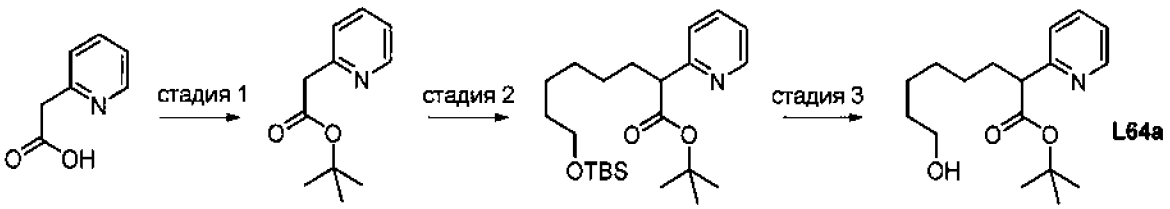
Получение 3-фтор-5-винилизоникотиновой кислоты (L63):



L63

Стадия 1. 3-бром-5-фторпиридин-4-карбоновую кислоту (200 мг, 0,91 мМоль) объединяли с 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладием (II) (33 мг, 0,05 мМоль) в диоксане (3 мл) и дегазирован N2. Добавляли трибутил(винил)олово (0,32 мл, 1,1 мМоль) и смесь нагревали до 100 °C в течение 24 часов. Полученную смесь концентрировали с получением неочищенной 3-фтор-5-винилпиридин-4-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: m/z 167,94 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил 8-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)октаноата (L64a):



L64a

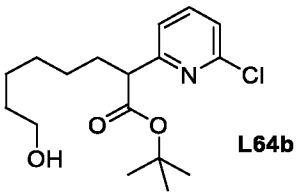
Стадия 1. трет-бутил 2-(пиридин-2-ил)ацетат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L50a,** начиная с 2-(пиридин-2-ил)уксусной кислоты. ЭР/МС: m/z 194,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. трет-бутил-2-(пиридин-2-ил)ацетат (12,0 г, 62,1 мМоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и раствор охлаждали до -70 °C. Затем добавляли 1 M LiHMDS (93,2 мл, 1,5 экв.) в течение 30 минут. Смесь перемешивали при -70 °C в течение 1 часа и добавляли 6-

((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексилтрифторметансульфонат (из *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1424-1427) (27,2 г, 74,5 мМоль). Смесь перемешивали при -70 °C в течение 4 часов и гасили насыщ. NH_4Cl. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (2–100% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиридин-2-ил)октаноата. ЭР/МС: *m/z* 408,3 $[M+H]^+$.

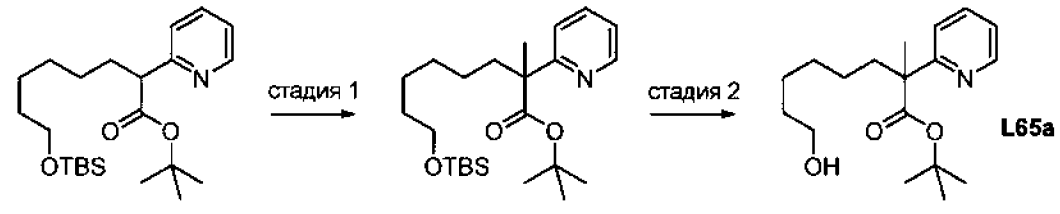
Стадия 3. Раствор трет-бутил-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиридин-2-ил)октаноата (4,0 г, 9,81 мМоль) в ДХМ (40 мл) обрабатывали 4 М раствором HCl в диоксане (4,0 мл, 1,6 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили насыщ. $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (2-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-8-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)октаноата. ЭР/МС: *m/z* 294,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (ДМСО-d6 400 мгц): δ 8,48–8,43 (м, 1H), 7,72 (дт, J = 1,9, 7,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 4,28 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 3,62 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,35 - 3,30 (м, 2H), 1,96 - 1,82 (м, 1H), 1,79 - 1,64 (м, 1H), 1,37 - 1,32 (м, 2H), 1,30 (с, 9H), 1,24 - 1,05 (м, 6H).

трет-бутил 2-(6-хлорпиридин-2-ил)-8-гидроксиоктаноат (L64b). Получали способом, аналогичным способу получения **L64a, с** использованием 2-(6-хлорпиридин-2-ил)уксусной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 328,2 $[M+H]^+$.



L64b

<u>Получение трет-бутил 8-гидрокси-2-метил-2-(пиридин-2-ил)октаноата (L65a):</u>



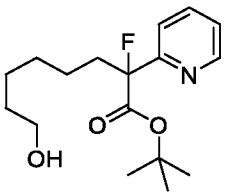
L65a

промежуточное соединение, описанное в синтезе **L64a**

Стадия 1. трет-бутил-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиридин-2-ил)октаноат (9,0 г, 22,1 мМоль) растворяли в ТГФ (45 мл) и раствор охлаждали до -70 °C. Затем добавляли 1 М LiHMDS (33,1 мл, 1,5 экв.) в течение 30 минут. Смесь перемешивали при -70 °C в течение 1 часа и добавляли MeI (2,06 мл, 33,1 мМоль). Смесь перемешивали при -70 °C в течение 4 часов и гасили насыщ. NH_4Cl. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (2–100% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-2-(пиридин-2-ил)октаноата. ЭР/МС: *m/z* 422,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. трет-бутил 8-гидрокси-2-метил-2-(пиридин-2-ил)октаноат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 3 **L64a**. ЭР/МС: *m/z* 308,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР: (ДМСО-d6 400 мгц): δ 8,51–8,46 (м, 1H), 7,74 (дт, J = 1,9, 7,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 0,9, 4,9, 7,4 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 3,38 - 3,33 (м, 2H), 1,96 - 1,87 (м, 2H), 1,41 - 1,39 (м, 3H), 1,36 (шир. д, J = 6,5 Гц, 1H), 1,32 (с, 9H), 1,28 - 1,22 (м, 4H), 1,18 - 1,09 (м, 2H).

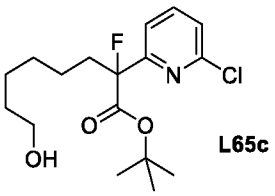
трет-бутил 2-фтор-8-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)октаноат (L65b). Получали способом, аналогичным способу получения **L65a с** использованием NFSI вместо MeI на стадии 1 **L65a**. ЭР/МС: *m/z* 312,2 $[M+H]^+$.



L65b

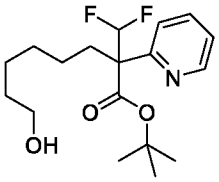
трет-бутил 2-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-фтор-8-гидроксиоктаноат (L65c). Получали способом, аналогичным способу получения **L64a**/**L65a, с** использованием 2-(6-

хлорпиридин-2-ил)уксусной кислоты и NFSI вместо MeI на стадии 1 **L65a**. ЭР/МС: *m/z* 368,2 $[M+Na]^+$.



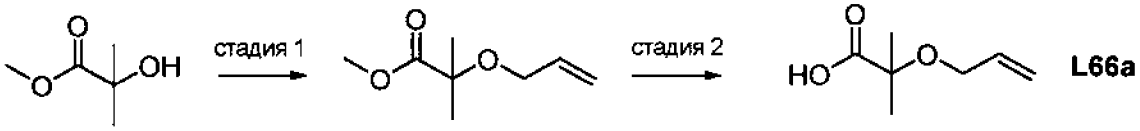
L65c

трет-бутил 2-(дифторметил)-8-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)октаноат (L65d). Получали способом, аналогичным способу получения **L64a/L65a, с использованием** $CF_2BrTMS/KHMDS/tBuOK$ вместо MeI/LiHMDS на стадии 1. ЭР/МС: *m/z* 344,2 $[M+H]^+$.



L65d

Получение 2-(аллилокси)-2-метилпропановой кислоты (L66a):



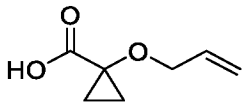
L66a

Стадия 1. NaH в минеральном масле 60% (217 мг, 9,45 мМоль) добавляли к раствору метил-2-гидрокси-2-метилпропаноата (1,015 г, 8, 6 мМоль) в 16 мл ДМФ в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли аллилбромид (1,04 г, 8,6 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили насыщ. NH4Cl, экстрагировали ДХМ (3 раза). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, осторожно выпаривали в ротационном испарителе и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (пентан/диэтиловый эфир 0-10%) с получением метил-2-(аллилокси)-2-метилпропаноата (897 мг, 66%).

Стадия 2. Метил 2-(аллилокси)-2-метилпропаноат (850 мг, 5,37 мМоль) растворяли в смеси ТГФ/MeOH/H2O (1:1:1, 4 мл) и добавляли моногидрат LiOH (360 мг, 8,6 мМоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C, после чего анализ методом ТСХ показал отсутствие остаточного эфира. Растворители удаляли при пониженном давлении и после обычной обработки (0,5 н. HCl, ДХМ) получали желаемую 2-аллилокси-2-метилпропановую кислоту (750 мг, 97%). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 6,20 (шир. с,

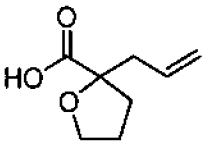
1H), 5,96 (ддт, J = 17,2, 10,4, 5,5 Гц, 1H), 5,36 – 5,30 (м, 1H), 5,22 (дд, J = 10,4, 1,4 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 1,52 (с, 6H).

1-(аллилокси)циклопропан-1-карбоновая кислота (L66b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L66a** метил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР этилового эфира **L62b** (промежуточное соединение после стадии 4): ($CDCl_3$, 400 мгц): δ δ 8,25 (шир.с, 1H), 5,95 (ддт, *J* = 17,2, 10,4, 5,6 Гц, 1H), 5,36 – 5,28 (м, 1H), 5,20 (дкв, *J* = 10,4, 1,4 Гц, 1H), 4,17 (дт, *J* = 5,6, 1,5 Гц, 2H), 1,47–1,38 (м, 2H), 1,35–1,27 (м, 2H).



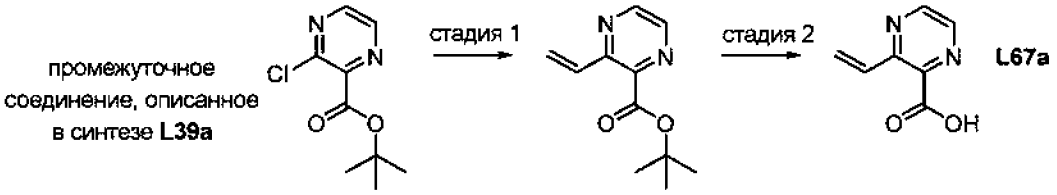
L66b

2-аллилтетрагидрофуран-2-карбоновая кислота (L66c). Из WO2001012183.



L66c (рацемическое)

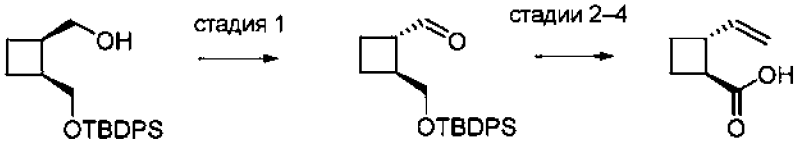
<u>Получение 3-винилпиразин-2-карбоновой кислоты (L67a):</u>



Стадия 1. Смесь трет-бутил-3-хлорпиразин-2-карбоксилата (400 мг, 1,86 мМоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (373 мг, 2,42 мМоль), Pd(dtbpf)Cl_2 (121 мг, 0,19 мМоль) и 1 М K_3PO_4 (3,7 мл) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 6 часов. После охлаждения смесь разводили этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (5%-50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 3-винилпиразин-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 207,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору трет-бутил-3-винилпиразин-2-карбоксилата (175 мг, 0,849 мМоль) в 1:1 ТГФ/MeOH (3 мл) добавляли 1 М NaOH (2,55 мл). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Литиевую соль 3-винилпиразин-2-карбоновой кислоты использовали без дополнительных манипуляций для синтеза **примера 484** при соблюдении общей методики 25. ЭР/МС: *m/z* 151,1 $[M+H]^+$.

Получение рац-(1S,2R)-2-винилциклобутан-1-карбоновой кислоты (L68)



L68 (рацемическое)

Стадия 1. Раствор ДМСО (2,85 мл, 40 мМоль) в ДХМ (100 мл) охлаждали в атмосфере N_2 на бане с CO_2/ацетоном. Оксалилхлорид (2М в ДХМ, 9,9 мл, 20 мМоль) добавляли в течение 3 мин и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин рац-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклобутил)метанол (полученный аналогично рац-((1R,3S)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилциклопропил)метанол, как описано в синтезе **L10**, но начиная с 3-оксабицикло[3.2.0]гептан-2,4-дион) (4,66 г, 13,1 мМоль), который добавляли в виде раствора в ДХМ (25 мл) в течение 5 мин, промывая 2 х 12,5 мл ДХМ. Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин, после чего в течение 3 мин добавляли Et_3N (9,3 мл, 66 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, снимали с холодной бани и давали нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 90 мин смесь распределяли между ДХМ и водой, водную фазу экстрагировали ДХМ, сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал выдерживали в течение нескольких дней, а затем очищали хроматографией на силикагеле (0–30% EtOAc в гексане) с получением рац-(1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил) циклобутан-1-карбальдегида в виде изомеров в соотношении ~16,5:1. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,92 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 9,65 (д, J = 2,0 Гц, 0H), 7,59 (дт, J = 7,6, 1,6 Гц, 4H), 7,51 – 7,40 (м, 6H), 3,72 – 3,63 (м, 2H), 3,40 – 3,30 (м, 1H), 3,04 – 2,92 (м, 1H), 2,41 – 2,30 (м, 1H), 2,06 – 1,85 (м, 2H), 1,73 – 1,62 (м, 1H), 0,98 (с, 9H).

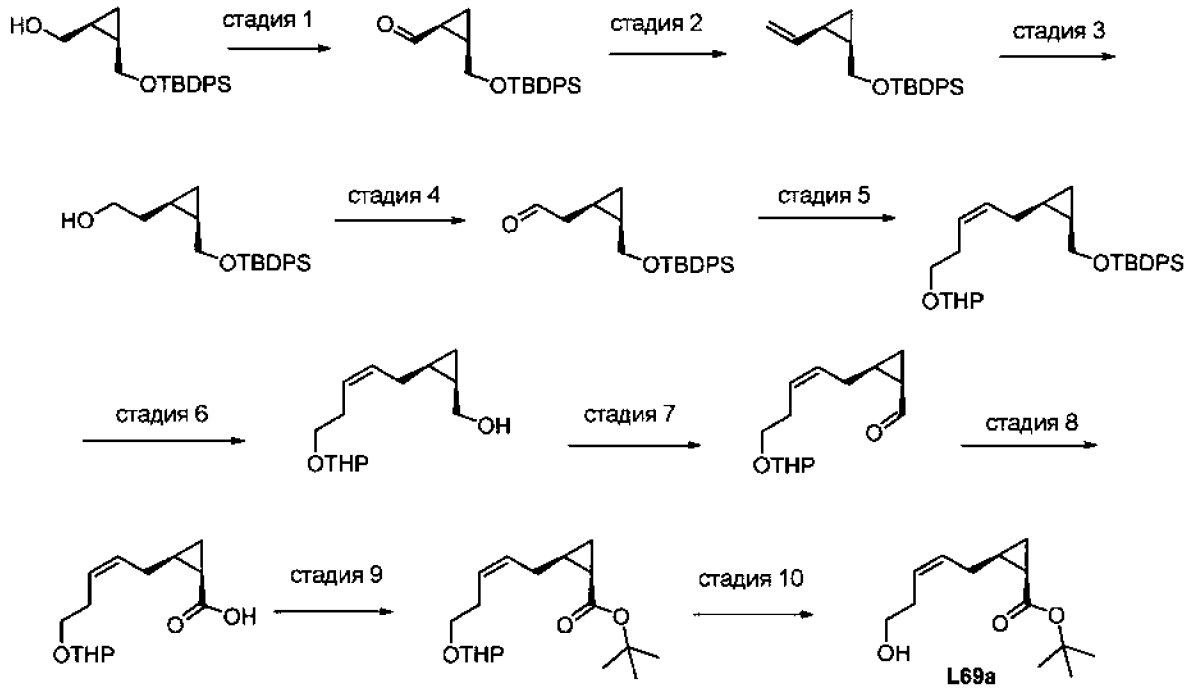
Стадия 2. Суспензию метилтрифенилфосфония бромида (3,4 г, 9,5 мМоль) в ТГФ (34 мл) охлаждали на ледяной бане в атмосфере N_2. KOtBu (1 М в ТГФ, 8,7 мл, 8,7 мМоль) добавляли в течение 2 мин и полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли рац-(1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклобутан-1-карбальдегид (2,2 г, 6,2 мМоль) в виде раствора в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего через канюлю добавляли дополнительное количество метилентрифенил-λ^5-фосфана (около 8,7 мМоль, полученного аналогично представленному выше описанию). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и распределяли между Et_2O, насыщ. NH_4Cl, и водой. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали

и концентрировали. Очистка силикагелем позволила получить рац-трет-бутилдифенил(((1S,2R)-2-винилциклобутил)метокси)силан.

Стадия 3. рац-трет-бутилдифенил(((1S,2R)-2-винилциклобутил)метокси)силан (1,96 г, 5,6 мМоль) растворяли в ТГФ и добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 7,3 мл, 7,3 мМоль). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока ТСХ не указывала на завершение реакции, после чего смесь концентрировали непосредственно на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле с получением рац-((1S,2R)-2-винилциклобутил)метанола.

Стадия 4. Дигидрат периодической кислоты (2,33 г, 8,8 мМоль) перемешивали в MeCN (40 мл) в течение 30 мин. Добавили рац-((1S,2R)-2-винилциклобутил)метанол (450 мг, 4,0 мМоль) и смесь охлаждали на ледяной бане. Одной порцией добавляли пиридиния хлорхромат (30 мг, 0,14 мМоль), смесь перемешивали в течение 30 минут и распределяли между EtOAc и водой/солевым раствором. Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором бисульфита натрия, а затем солевым раствором. Органическую фазу концентрировали с получением рац-(1R,2S)-2-винилциклобутанкарбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d6*) δ 12,00 (с, 1H), 6,07 – 5,81 (м, 1H), 5,07 – 4,98 (м, 2H), 3,31 – 3,18 (м, 2H), 2,22 – 2,03 (м, 2H), 2,03 – 1,85 (м, 2H).

Получение трет-бутил (1R,2S)-2-((Z)-5-гидроксипент-2-ен-1-ил)циклопропан-1-карбоксилата (L69a)



Стадия 1. (1S,2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклопропанкарбальдегид получали, как для **L35a**, стадия 4, с использованием [(1S,2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-циклопропил]метанола. ЭР/МС: *m/z* 360,9 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. трет-бутил-дифенил-[[(1R,2R)-2-винилциклопропил]метокси]силан получали, как для **L15a**, стадия 2, с использованием (1S,2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-циклопропанкарбальдегида. ЭР/МС: *m/z* 337,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 2-[(1R,2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклопропил]этанол получали аналогично получению **L15a**, стадия 3, с использованием трет-бутилдифенил-[[(1R, 2R)-2-винилциклопропил]метокси]силана. ЭР/МС: *m/z* 354,7 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 2-[(1R,2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклопропил]ацетальдегид получали аналогично получению **L37**, стадия 4, с использованием 2-[(1R,2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклопропил]этанола. ЭР/МС: *m/z* 375,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 5. трифенил(3-тетрагидропиран-2-илоксипропил)фосфония бромид (2,79 г, 5,7 мМоль) суспендировали в ТГФ (25 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере N2. Медленно добавляли NaHMDS (1,0 М ТГФ; 6,2 мл, 6,2 мМоль) с получением суспензии оранжевого цвета. Реакционную смесь снимали с охлаждающей бани, перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут и охлаждали до 0 °С. По каплям

добавляли раствор 2-[(1R,2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклопропил]ацетальдегида (1,45 г, 4,1 мМоль) в ТГФ (5 мл). Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Добавляли водн. NH4Cl и EtOAc и фазы разделяли. Органическую фазу один раз промывали солевым раствором, затем адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc в гексане) с обнаружением с помощью ELS (испарительного детектора светорассеяния) с получением трет-бутил-дифенил-[[(1R,2S)-2-(5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил)циклопропил]метокси]силана в виде масла желтого цвета. ЭР/МС: *m/z* 501,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 6. [(1R,2S)-2-[(Z)-5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил]циклопропил]метанол получали аналогично стадии 3 для L35a с использованием трет-бутил-дифенил-[[(1R,2S)-2-(5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил)циклопропил]метокси]силана. ЭР/МС: *m/z* 263,1 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 5,54 (дтт, J = 10,4, 7,1, 1,6 Гц, 1H), 5,36 (дтт, J = 10,9, 7,3, 1,5 Гц, 1H), 4,55 (дд, J = 4,3, 2,8 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 3,73 (ддд, J = 11,3, 8,1, 3,2 Гц, 1H), 3,59 (дтд, J = 9,6, 7,0, 1,6 Гц, 1H), 3,48 (ддд, J = 11,4, 6,4, 5,0 Гц, 1H), 3,45 – 3,32 (м, 3H), 2,26 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 2,11 (дт, J = 14,2, 6,9 Гц, 1H), 1,99 (дт, J = 15,1, 7,7 Гц, 1H), 1,77 – 1,53 (м, 2H), 1,53 – 1,37 (м, 4H), 1,03 – 0,88 (м, 1H), 0,76 (кдд, J = 8,2, 6,8, 5,5 Гц, 1H), 0,58 (тд, J = 8,3, 4,4 Гц, 1H), -0,06 (дд, J = 5,5, 4,4 Гц, 1H).

Стадия 7. (1R,2S)-2-[(Z)-5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил]циклопропанкарбальдегид получали аналогично получению **L37**, стадия 4, с использованием [(1R,2S)-2-[(Z)-5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил]циклопропил]метанола. ЭР/МС: *m/z* 261,2 $[M+Na]^+$.

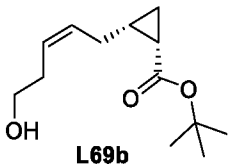
Стадия 8. (1R,2S)-2-[(Z)-5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил]циклопропанкарбоновую кислоту получали аналогично получению **L35a**, стадия 5, с использованием (1R,2S)-2-[(Z)-5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил]циклопропанкарбальдегида. ЭР/МС: *m/z* 277,1 $[M+Na]^+$.

Стадия 9. Получали аналогично стадии 6 **L35a** с использованием (1R,2S)-2-[(Z)-5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил]циклопропанкарбоновой кислоты. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с обнаружением с помощью ELS позволила получить трет-бутил (1R,2S)-2-[(Z)-5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил]циклопропанкарбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 333,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 10. Получали аналогично стадии 7 **L35a** с использованием трет-бутил (1R,2S)-2-[(Z)-5-тетрагидропиран-2-илоксипент-2-енил]циклопропанкарбоксилата. Очистка хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексане) с обнаружением с помощью

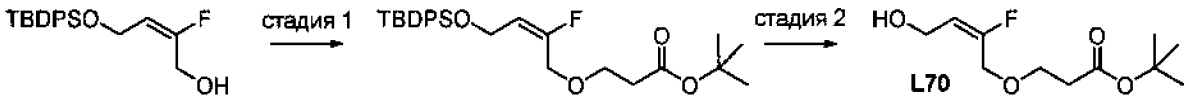
ELS позволила получить трет-бутил (1R,2S)-2-[(Z)-5-гидроксипент-2-енил]циклопропанкарбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 249,1 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 5,45 – 5,31 (м, 2H), 4,48 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,37 (тд, J = 6,9, 5,3 Гц, 2H), 2,39 – 2,01 (м, 4H), 1,65 – 1,54 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,30 – 1,15 (м, 1H), 0,95 (тд, J = 8,1, 4,2 Гц, 1H), 0,72 (ддд, J = 7,1, 5,4, 4,2 Гц, 1H).

1-(аллилокси)циклопропан-1-карбоновая кислота (L66b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L69a,** начиная с [(1R,2S)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-циклопропил]метанола.



L69b

Получение трет-бутил (E)-3-((2-фтор-4-гидроксибут-2-ен-1-ил)окси)пропаноата (L70)



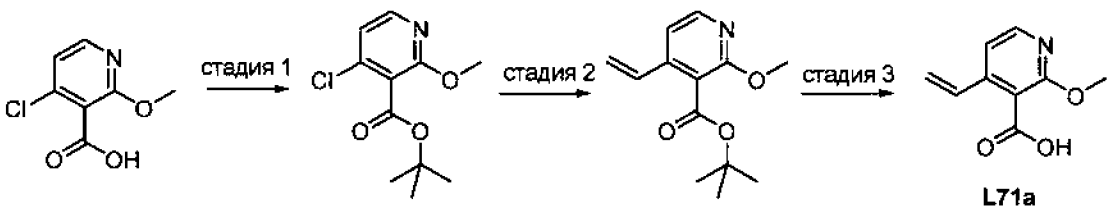
L70

(E)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-фторбут-2-ен-1-ол получали, как описано в публикации *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, *22* (5-8), 659-661; **2003**.

Стадия 1. трет-бутил (E)-3-((4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-фторбут-2-ен-1-ил)окси)пропаноат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 4 **L10**. ЭР/МС: *m/z* 495,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. трет-бутил (E)-3-((2-фтор-4-гидроксибут-2-ен-1-ил)окси)пропаноат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L2a**. ЭР/МС: *m/z* 257,2 $[M+Na]^+$.

Получение 4-метокси-2-винилникотиновой кислоты (L71a)



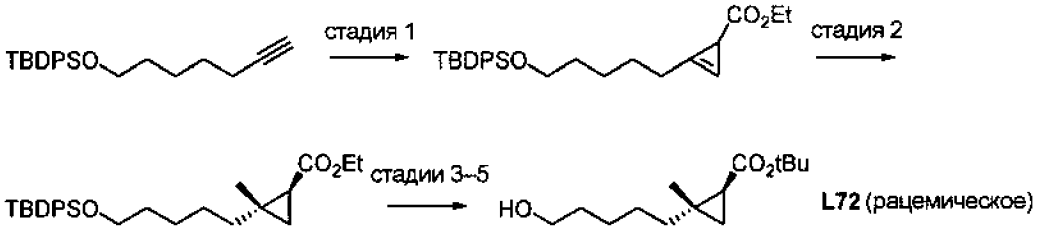
L71a

Стадия 1. трет-бутил 4-хлор-2-метоксиникотинат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L50a,** начиная с 4-хлор-2-метоксиникотиновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 244,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. трет-бутил 2-метокси-4-винилникотинат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L67a,** начиная с трет-бутил 4-хлор-2-метоксиникотината. ЭР/МС: *m/z* 236,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Раствор трет-бутил 2-метокси-4-винилникотината (98 мг, 0,417 мМоль) в ДХМ (1,0 мл) и ТФУ (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении полученное промежуточное соединение **L71a** использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 180,1 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил рац-(1S,2S)-2-(5-гидроксипентил)-2-метилциклопропан-1-карбоксилата (L72):



Стадия 1. этил 2-(5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пентил)циклопроп-2-ен-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для получения соединения 2 в Org. Lett. 2010, 248-251 с использованием трет-бутил(гепт-6-ин-1-илокси)дифенилсилана. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,68 – 7,64 (м, 4H), 7,44 – 7,35 (м, 6H), 6,31 (к, J = 1,5 Гц, 1H), 4,17 – 4,07 (м, 3H), 3,66 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,50 – 2,44 (м, 2H), 2,12 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 1,62 – 1,52 (м, 4H), 1,48 – 1,38 (м, 2H), 1,27 – 1,21 (м, 3H), 1,04 (с, 9H).

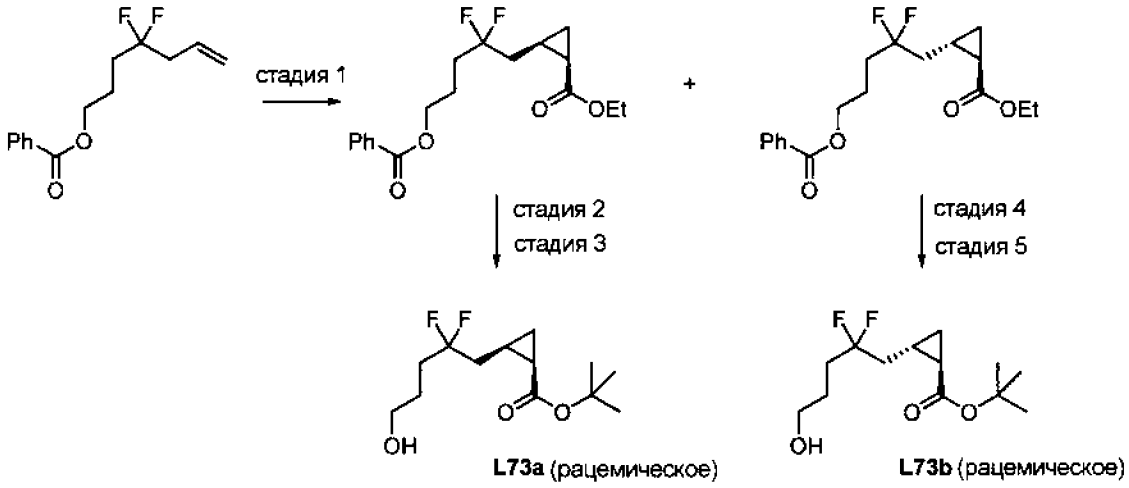
Стадия 2. этил рац-(1S,2S)-2-(5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пентил)-2-метилциклопропан-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для получения соединения 6a в J. Am. Chem. Soc. 2009, 5382-5382 с использованием этил 2-(5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пентил)-циклопроп-2-ен-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,71 – 7,63 (м, 4H), 7,46 – 7,33 (м, 6H), 4,19 – 4,04 (м, 2H), 3,65 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 1,60 - 1,52 (м, 1H), 1,44 (дд, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 1,41 – 1,22 (м, 11H), 1,15 (с, 3H), 1,04 (с, 9H), 0,81 (дд, J = 8,1, 4,3 Гц, 1H).

Стадия 3. рац-(1S,2S)-2-(5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пентил)-2-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии со стадией 2 **L66a** с использованием этил рац-(1S,2S)-2-(5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пентил)-2-метилциклопропан-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 447,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 4. трет-бутил рац-(1S,2S)-2-(5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пентил)-2-метилциклопропан-1-карбоксилат получали в соответствии со стадией 1 **L50a** с использованием рац-(1S,2S)-2-(5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пентил)-2-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 503,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 5. трет-бутил рац-(1S,2S)-2-(5-гидроксипентил)-2-метилциклопропан-1-карбоксилат получали в соответствии со стадией 3 **L35a** с использованием трет-бутил рац-(1S,2S)-2-(5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пентил)-2-метилциклопропан-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 265,2 $[M+Na]^+$.

Получение трет-бутил рац-(1R,2R)-2-(2,2-дифтор-5-гидроксипентил)циклопропан-1-карбоксилат (L73a) и трет-бутил рац-(1R,2S)-2-(2,2-дифтор-5-гидроксипентил)циклопропан-1-карбоксилата (L73b):



Стадия 1. К раствору 4,4-дифторгепт-6-ен-1-ил бензоата (J. Org. Chem. 2014, 818-822; 2,0 г, 7,87 мМоль) и $Rh_2(OAc)_4$ в ДХМ (70 мл) при комнатной температуре добавляли раствор этилдиазоацетата в ДХМ (10 мл) в течение 5 часов и смесь перемешивали в течение ночи. После концентрирования неочищенный продукт (смесь цис/транс-изомеров 1:1) очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гексанах) с получением рац-5-((1R,2R)-2-(этоксикарбонил)циклопропил)-4,4-дифторпентилбензоата (первый элюируемый пик) и рац-5-((1S,2R)-2-(этоксикарбонил)циклопропил)-4,4-дифторпентилбензоата (последний элюируемый пик).

рац-5-((1R,2R)-2-(этоксикарбонил)циклопропил)-4,4-дифторпентилбензоат (цис): ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,06 – 8,01(м, 2H), 7,60 – 7,54 (м, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 2H), 4,36 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 4,13 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,25 – 2,12 (м, 2H), 2,10 – 1,92 (м, 4H), 1,78 (тд, J = 8,3, 5,5 Гц, 1H), 1,44 (ддт, J = 15,8, 8,7, 7,1 Гц, 1H), 1,25 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,11 (тд, J = 8,3,

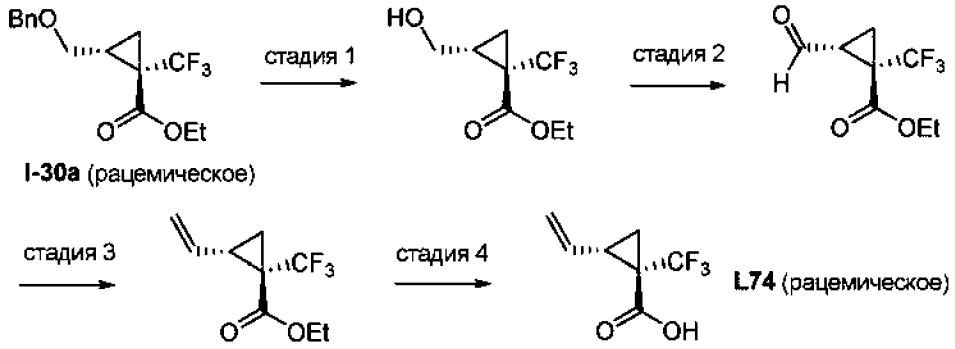
4,6 Гц, 1H), 0,98 (дт, J = 7,1, 5,1 Гц, 1H). Относительная стереохимия подтверждена методом ROESY.

рац-5-((1S,2R)-2-(этоксикарбонил)циклопропил)-4,4-дифторпентилбензоат (транс): ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,07 – 8,01 (м, 2H), 7,60 – 7,54 (м, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 2H), 4,37 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 4,12 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,13 – 1,90 (м, 5H), 1,80 (кд, J = 15,1, 7,1 Гц, 1H), 1,57 – 1,46 (м, 2H), 1,31 – 1,20 (м, 4H), 0,83 - 0,77 (м, 1H). Относительная стереохимия подтверждена методом ROESY.

Стадии 2 и 3. трет-бутил рац-(1R,2R)-2-(2,2-дифтор-5-гидроксипентил)циклопропан-1-карбоксилат получали в соответствии со стадией 2 **L66a** и стадией 1 **L50a** с использованием рац-5-((1R,2R)-2-(этоксикарбонил)циклопропил)-4,4-дифторпентилбензоата (**L73a**). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,69 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,15 (ддд, J = 17,7, 15,5, 7,0 Гц, 2H), 2,03 – 1,89 (м, 2H), 1,81 – 1,65 (м, 3H), 1,45 (с, 8H), 1,36 (тд, J = 8,7, 7,0 Гц, 1H), 1,07 – 0,96 (м, 1H), 0,89 (дт, J = 7,0, 5,1 Гц, 1H).

Стадии 4 и 5. трет-бутил рац-(1R,2S)-2-(2,2-дифтор-5-гидроксипентил)циклопропан-1-карбоксилат получали в соответствии со стадией 2 **L66a** и стадией 1 **L50a** с использованием рац-5-((1S,2R)-2-(этоксикарбонил)циклопропил)-4,4-дифторпентилбензоата (**L73b**). ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 3,71 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,08 – 1,91 (м, 3H), 1,82 – 1,71 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,46 – 1,36 (м, 1H), 1,22 – 1,14 (м, 1H), 0,73 (ддд, J = 8,3, 6,3, 4,4 Гц, 1H).

<u>Получение рац-(1S,2S)-1-(трифторметил)-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L74):</u>



Стадия 1. К раствору этил-рац-(1S,2R)-2-((бензилокси)метил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата (**I-30a**) (2,0 г, 6,6 мМоль) в EtOAc (5 мл) и EtOH (5 мл) добавляли Pd/C (10% сухого основания, 50% массы воды) (500 мг, 0,23 мМоль). Сосуд дважды продували H_2 и смесь перемешивали при давлении 1 атм в атмосфере H_2 в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали

с получением этил рац-(1S,2R)-2-(гидроксиметил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата.

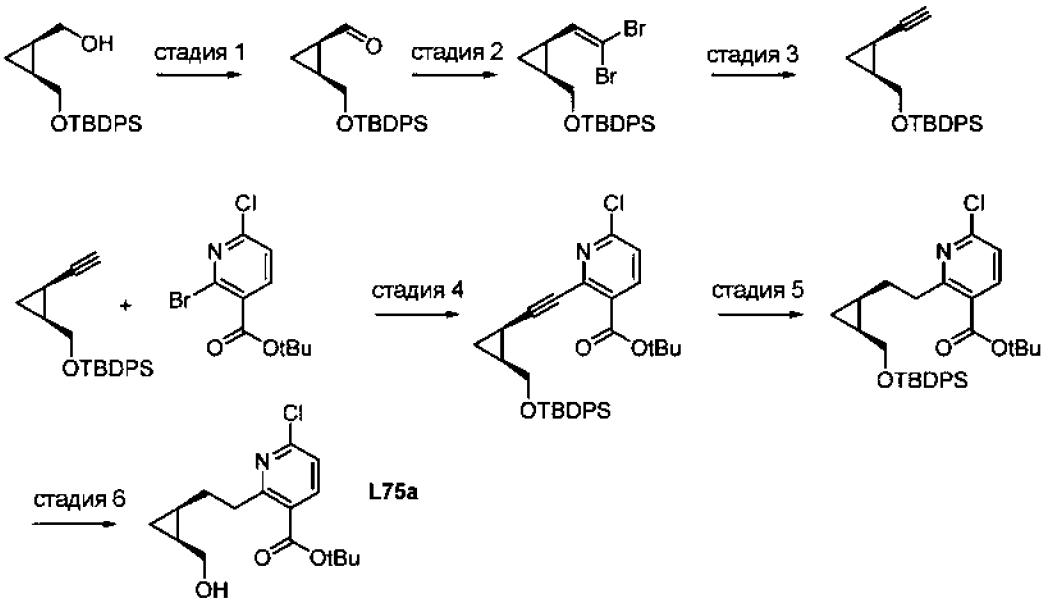
Стадия 2. Оксалилхлорид (1,1 мл, 13 мМоль) добавляли к ДХМ (15 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали на бане с CO_2/ацетоном -78 °C, и с помощью шприца по каплям добавляли ДМСО (1,9 мл, 27 мМоль). После перемешивания в течение 20 минут с помощью шприца медленно добавляли раствор этил рац-(1S,2R)-2-(гидроксиметил)-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата (1,4 г, 6,6 мМоль) в ДХМ (5 мл). Дополнительные порции ДХМ (2 х 2,5 мл) использовали для промывки. После перемешивания в течение 45 минут с помощью шприца медленно добавляли триэтиламин (7,4 мл, 53 мМоль). Смесь снимали с холодной бани и давали ей достичь комнатной температуры, после чего ТСХ демонстрировала полное израсходование ИМ. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали непосредственно на силикагеле. Очистка хроматографией на силикагеле (градиент ЕА:гексан) позволила получить этил рац-(1S,2R)-2-формил-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилат.

Стадия 3. Метилтрифенилфосфония бромид (5,3 г, 15 мМоль) растворяли в ТГФ (60 мл) в атмосфере N_2. с помощью шприца добавляли раствор трет-бутоксида калия в ТГФ (1 М, 13,4 мл, 13,4 мМоль) в течение 5 мин. После перемешивания в течение 30 минут добавляли раствор этил рац-(1S,2R)-2-формил-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксилата (1,4 г, 6,6 мМоль) в виде раствора в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока ТСХ не показала полное израсходование исходного материала, а затем распределяли между Et_2O и водой. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и тщательно концентрировали (продукт является летучим) с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (градиент Et_2O в гексанах) с получением этил-рац-(1S,2S)-1-(трифторметил)-2-винилциклопропан-1-карбоксилата.

Стадия 4. этил рац-(1S,2S)-1-(трифторметил)-2-винилциклопропан-1-карбоксилат (780 мг) растворяли в ТГФ (5 мл), МеОН (2,5 мл) и воде (2,5 мл). Смесь перемешивали до тех пор, пока ТСХ не указывала на полное израсходование исходного материала, а затем распределяли между ДХМ и водн. HCl. Водную фазу экстрагировали ДХМ, объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением рац-(1S,2S)-1-(трифторметил)-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты. 1Н ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 13,50 (с, 1Н), 5,70 – 5,55 (м, 1Н), 5,49 (дд, J = 17,0, 1,9 Гц,

1H), 5,26 (дд, J = 10,1, 1,9 Гц, 1H), 2,49 – 2,38 (м, 1H), 1,79 – 1,71 (м, 1H), 1,60 (дд, J = 7,8, 5,3 Гц, 1H.

Получение трет-бутил 6-хлор-2-(2-((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)никотината (L75a):



Стадия 1. (1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегид получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L31,** с использованием ((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола. 1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 9,76 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (м, 4H), 7,47 – 7,35 (м, 6H), 3,92 (ддд, J = 11,6, 5,6, 2,5 Гц, 1H), 3,55 (ддд, J = 11,6, 8,4, 1,0 Гц, 1H), 2,21 – 2,04 (м, 1H), 1,61 (ддд, J = 17,2, 10,7, 6,7 Гц, 1H), 1,44 (тд, J = 8,8, 6,7 Гц, 1H), 1,06 – 1,00 (м, 10H).

Стадия 2. К раствору трифенилфосфина (5,9 г, 23 мМоль) и четырехбромистого углерода (3,8 г, 11 мМоль) в ДХМ (12 мл) при 0 °C добавляли раствор (1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида (1,9 г, 5,6 мМоль) в ДХМ (12 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Добавляли воду и водный слой промывали 3 раза ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc, с получением бесцветного масла (1,8 г, 63%). 1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,71 – 7,62 (м, 4H), 7,47 – 7,35 (м, 6H), 6,18 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 3,86 (дд, J = 11,2, 5,1 Гц, 1H), 3,53 (дд, J = 11,2, 7,6 Гц, 1H), 1,74 (кд, J = 8,6, 5,4 Гц, 1H), 1,45 (дтд, J = 13,7, 8,2, 5,9 Гц, 1H), 1,06 (с, 10H), 0,57 (к, J = 5,5 Гц, 1H).

Стадия 3. К раствору трет-бутил(((1S,2R)-2-(2,2-дибромвинил)циклопропил)метокси)дифенилсилана (530 мг, 1,1 мМоль) в ТГФ (7,2 мл) при -78°C медленно добавляли 2,5 М раствор nBuLi (1,7 мл, 4,3 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия и водный слой промывали 2 раза EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na2SO4, затем фильтровали через небольшой слой силикагеля и концентрировали с получением масла (270 мг, 0,80 мМоль). 1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,75 – 7,63 (м, 4H), 7,45 – 7,32 (м, 6H), 3,83 (дд, J = 11,1, 7,2 Гц, 1H), 3,76 (дд, J = 11,0, 6,4 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 1,44 (тдд, J = 8,0, 5,4, 2,2 Гц, 1H), 1,36 – 1,23 (м, 2H), 1,07 (с, 9H), 0,47 (к, J = 5,5 Гц, 1H).

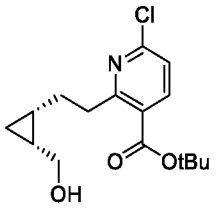
Стадия 4. трет-бутил 2-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)-6-хлорникотинат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L28a,** с использованием трет-бутил 2-бром-6-хлорникотината и трет-бутил(((1S,2R)-2-этинилциклопропил)метокси)дифенилсилана. ЭР/МС: m/z 546,03 [M+H]+.

Стадия 5. трет-бутил 2-(2-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этил)-6-хлорникотинат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 3 **L58a,** с использованием трет-бутил 2-(((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)-6-хлорникотината. ЭР/МС: m/z 550,20 [M+H]+.

Стадия 6. трет-бутил 6-хлор-2-(2-((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)никотинат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 2 **L2a,** с использованием трет-бутил 2-(2-((1R,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)этил)-6-хлорникотината. ЭР/МС: m/z 312,10 [M+H]+.

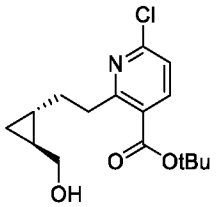
трет-бутил 6-хлор-2-(2-((1S,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)никотинат (L75b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для

L69a, начиная с [(1R,2S)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-циклопропил]метанола. ЭР/МС: m/z 312,10 [M+H]+.



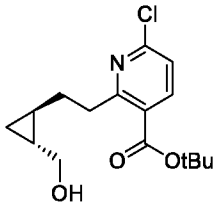
L75b

трет-бутил 6-хлор-2-(2-((1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)никотинат (L75c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L69a,** начиная с ((1S,2S)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола. ЭР/МС: m/z 312,10 [M+H]+.



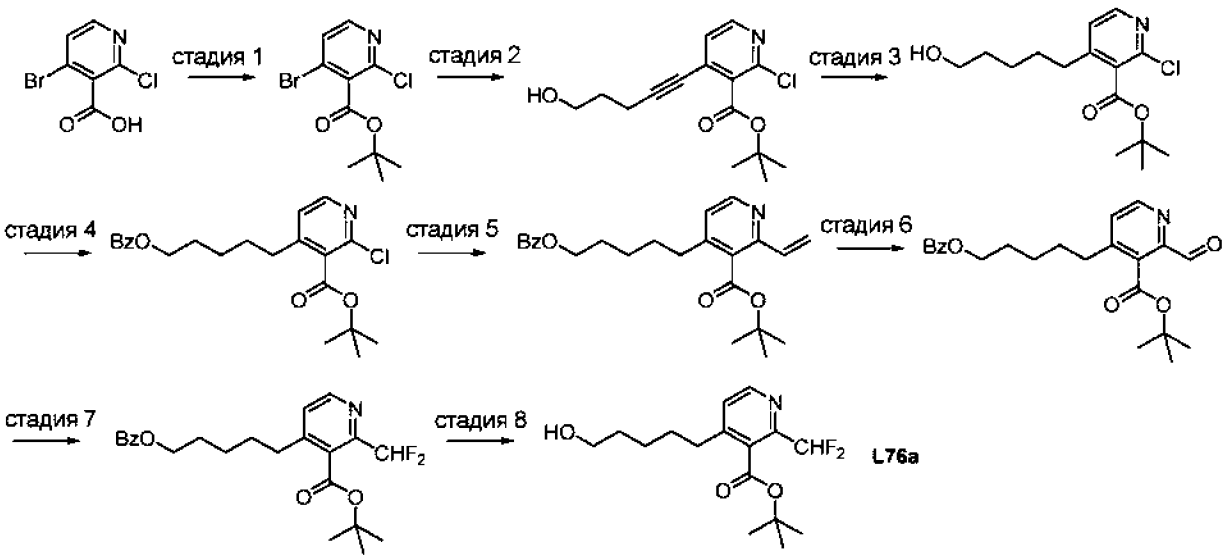
L75c

трет-бутил 6-хлор-2-(2-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)этил)никотинат (L75d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **L69a,** начиная с ((1R,2R)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола. ЭР/МС: m/z 312,10 [M+H]+.



L75d

Получение трет-бутил 2-(дифторметил)-4-(5-гидроксипентил)никотината (L76a):



Стадия 1. трет-бутил 4-бром-2-хлорникотинат получали в соответствии со стадией 1 **L56a с** использованием 4-бром-2-хлорникотиновой кислоты. ЭР/МС: m/z 291,87 [M+H]+.

Стадия 2. трет-бутил 2-хлор-4-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)никотинат получали в соответствии со стадией 1 **L38a с** использованием трет-бутил 4-бром-2-хлорникотината. ЭР/МС: m/z 295,76 [M+H]+.

Стадия 3. трет-бутил 2-хлор-4-(5-гидроксипентил)никотинат получали в соответствии со стадией 2 **L38a с** использованием трет-бутил 2-хлор-4-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)никотината. ЭР/МС: m/z 299,87 [M+H]+.

Стадия 4. трет-бутил 4-(5-(бензоилокси)пентил)-2-хлорникотинат получали в соответствии со стадией 1 **L54a с** использованием трет-бутил 2-хлор-4-(5-гидроксипентил)никотината. ЭР/МС: m/z 403,88 [M+H]+.

Стадия 5. трет-бутил 4-(5-(бензоилокси)пентил)-2-винилникотинат получали в соответствии со стадией 1 **I-129 с** использованием трет-бутил 4-(5-(бензоилокси)пентил)-2-хлорникотината. ЭР/МС: m/z 396,00 [M+H]+.

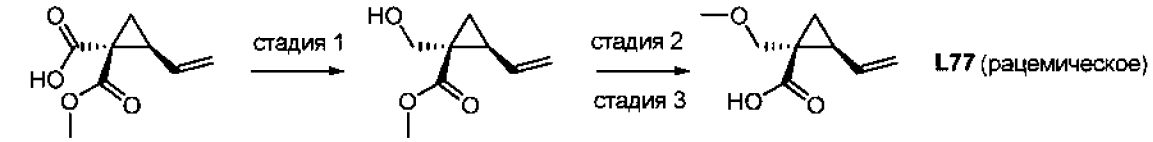
Стадия 6. трет-бутил 4-(5-(бензоилокси)пентил)-2-формилникотинат получали в соответствии со стадией 4 **I-146a с** использованием трет-бутил 4-(5-(бензоилокси)пентил)-2-винилникотината. ЭР/МС: m/z 397,86 [M+H]+.

Стадия 7. К раствору трет-бутил-4-(5-(бензоилокси)пентил)-2-формилникотината (378 мг, 0,951 мМоль) в дихлорметане (25 мл) на ледяной бане добавляли трифторид диэтиламиносеры (230 мг, 1,43 мМоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь

перемешивали в течение 2 часов. Осторожно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и водный слой трижды промывали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc, с получением бесцветного масла (200 мг, 50%). ЭР/МС: m/z 419,92 [M+H]+.

Стадия 8. трет-бутил 2-(дифторметил)-4-(5-гидроксипентил)никотинат получали в соответствии со стадией 4 **L18 c** использованием трет-бутил 4-(5-(бензоилокси)пентил)-2-(дифторметил)никотината. ЭР/МС: m/z 315,86 [M+H]+.

Получение рац-(1S,2S)-1-(метоксиметил)-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L77):



Org. Lett. **2011**, 4180

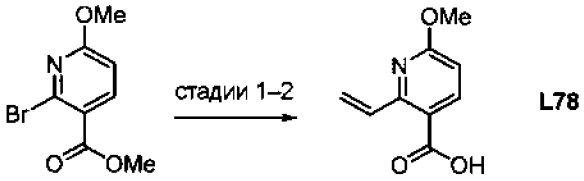
Стадия 1. К раствору рац-(1S,2S)-1-(метоксикарбонил)-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (39,7 г, 233 мМоль) в ТГФ (400 мл) добавляли CDI (41,6 г, 256 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем порциями добавляли $NaBH_4$ (8,8 г, 233 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 2/1) и выпаривали с получением метил-рац-(1S,2S)-1-(метоксиметил)-2-винилциклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР: (ДМСО-d6 400 мгц): δ 5,52 (тд, J=9,7, 17,2 Гц, 1H), 5,23 - 5,12 (м, 1H), 4,98 (дд, J=1,8, 10,4 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=6,3, 11,4 Гц, 1H), 3,63 - 3,54 (м, 4H), 3,20 (дд, J=5,4, 11,4 Гц, 1H), 1,95 - 1,85 (м, 1H), 1,33 - 1,26 (м, 1H), 1,25 - 1,16 (м, 1H)

Стадия 2. метил рац-(1S,2S)-1-(метоксиметил)-2-винилциклопропан-1-карбоксилат получали в соответствии со стадией 4 **L16a c** использованием метил рац-(1S,2S)-1-(гидроксиметил)-2-винилциклопропан-1-карбоксилата.

Стадия 3. рац-(1S,2S)-1-(метоксиметил)-2-винилциклопропан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии со стадией 4 **L66a c** использованием метил рац-(1S,2S)-1-(метоксиметил)-2-винилциклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР: (ДМСО-d6 400 мгц): δ 12,38 (с, 1H), 5,72-5,47 (м, 1H), 5,20 (дд, J=1,5, 17,2 Гц, 1H), 4,99 (дд, J=1,7, 10,3 Гц, 1H),

3,85 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,05 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,94–1,79 (м, 1H), 1,38–1,28 (м, 1H), 1,17 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H).

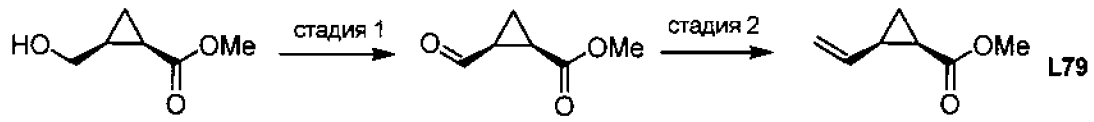
Получение 6-метокси-2-винилникотиновой кислоты (L78):



Стадия 1. Метил 2-бром-6-метоксипиридин-3-карбоксилат (100 мг, 0,406 мМоль) объединяли с калия винилтрифторборатом (75 мг, 0,560 мМоль), дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметаном (26 мг, 0,032 мМоль), натрия карбонатом (2М водный раствор, 0,41 мл, 0,813 мМоль) и диоксаном (2 мл). Смесь дегазировали с помощью N2, затем нагревали до 90 °C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане) с получением метил-6-метокси-2-винилпиридин-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 194,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Метил-6-метокси-2-винилпиридин-3-карбоксилат (92 мг, 143 мМоль) растворяли в смеси ТГФ (1 мл), MeOH (0,2 мл) и H2O (0,6 мл), затем обрабатывали гидроксидом лития (0,43 мл 1М водного раствора, 0,43 мМоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали и сушили с получением 6-метокси-2-винилпиридин-3-карбоновой кислоты, которую использовали без очистки на следующей стадии. ЭР/МС: *m/z* 180,0 $[M+H]^+$.

Получение метил (1R,2R)-2-винилциклопропан-1-карбоксилата (L79):

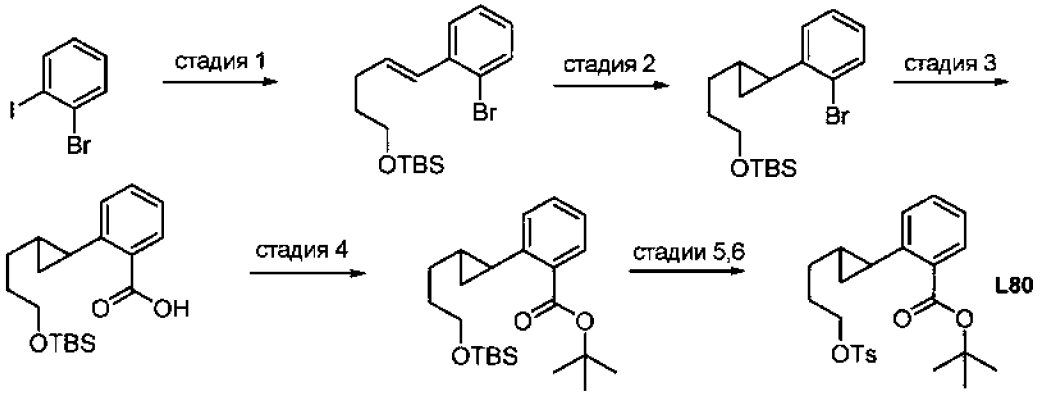


Synlett, (10), 1641-1644; 2002

Стадия 1. PCC (67,9 г, 315 мМоль) добавляли к раствору метил-(1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилата (20,5 г, 157 мМоль) в ДХМ (140 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 часов, затем разводили ДХМ и очищали непосредственно хроматографией на силикагеле (2-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил(1R,2S)-2-формилциклопропан-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$ 400 мгц): δ 9,33 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,27–2,21 (м, 1H), 2,07–2,03 (м, 1H), 1,94–1,90 (м, 1H), 1,57-1,51 (м, 1H).

Стадия 2. KOt-Bu (3,0 г, 27 мМоль) добавляли к $Ph_3P^+Br^-Me$ (13,0 г, 36,5 мМоль) в Et_2O (54 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. По каплям добавляли раствор метил-(1R,2S)-2-формилциклопропан-1-карбоксилата (3,6 г, 28,1 мМоль) в Et_2O (54 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 10 °C и фильтровали для удаления твердых веществ. Полученный фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ДХМ в пентане), затем частично, с получением метил (1R,2R)-2-винилциклопропан-1-карбоксилата в виде раствора, содержащего приблизительно 30% пентана. ГХ/МС: *m/z* 126 $[M]^+$. ^{1}Н ЯМР: ($CDCl_3$ 400 мгц): δ 5,82–5,73 (м, 1Н), 5,26–5,21 (м, 1Н), 5,06–5,03 (м, 1Н), 3,68 (с, 3Н), 1,97–1,91 (м, 2Н), 1,33–1,21 (м, 2Н).

Получение транс-трет-бутил 2-(2-(3-(тозилокси)пропил)циклопропил)бензоата (L80):



Стадия 1. (E)-((5-(2-бромфенил)пент-4-ен-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан получали в соответствии со стадией 2 синтеза **L56a** с использованием 1-бром-2-иодбензола вместо трет-бутил 4-бром-5-метилизоксазол-3-карбоксилата. 1Н ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,65 – 7,56 (м, 2Н), 7,38 – 7,31 (м, 1Н), 7,20 – 7,13 (м, 1Н), 6,67 – 6,60 (м, 1Н), 6,32 (дт, J = 15,7, 6,9 Гц, 1Н), 3,64 (т, J = 6,2 Гц, 2Н), 2,28 (кд, J = 7,1, 1,5 Гц, 2Н), 1,70 – 1,56 (м, 2Н), 0,88 (с, 9Н), 0,04 (с, 6Н).

Стадия 2. В атмосфере N_2 и на ледяной бане раствор диэтилцинка в ТГФ (1 М, 14,8 мл, 14,8 мМоль) добавляли к дихлорметану (20 мл). По каплям добавляли ТФУ (1,15 мл, 15 мМоль) в течение 10 мин. После перемешивания в течение дополнительных 30 минут по каплям добавляли дийодметан (1,2 мл, 15 мМоль) в течение 2 минут. Смесь перемешивали в течение дополнительных 75 мин и добавляли (E)-((5-(2-бромфенил)пент-4-ен-1-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан (1,35 г, 3,8 мМоль) в виде раствора в ДХМ (5 мл) в течение 3 мин, промывая 2 х 1,5 мл ДХМ. Смесь снимали с ледяной бани и перемешивали в течение 16 часов, за это время ее разводили EtOAc и насыщ. NH_4Cl. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, а полученный

остаток очищали на силикагеле с получением транс-(3-(2-(2-бромфенил)циклопропил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилана (1,04 г, 74%). ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,60 – 7,54 (м, 1H), 7,30 – 7,24 (м, 1H), 7,12 – 7,06 (м, 1H), 7,00 – 6,95 (м, 1H), 3,62 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,86 (дт, J = 8,6, 5,0 Гц, 1H), 1,68 – 1,57 (м, 2H), 1,50 – 1,42 (м, 2H), 1,03 – 0,91 (м, 2H), 0,86 (с, 9H), 0,84 – 0,80 (м, 1H), 0,02 (с, 6H).

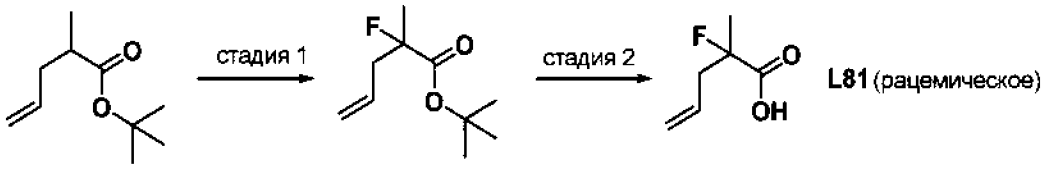
Стадия 3. транс-(3-(2-(2-бромфенил)циклопропил)пропокси)(трет-бутил)диметилсилан (1,03 г, 2,9 мМоль) растворяли в ТГФ (20 мл) в атмосфере N_2 и раствор охлаждали до -78 °C. Раствор n-BuLi в гексане (2,5 М, 1,5 мл, 3.8 мМоль) по каплям добавляли в течение 1 мин, и полученный раствор перемешивали в течение 25 мин. Добавляли твердый CO_2 (избыток), реакционную смесь снимали с холодной бани и давали нагреться до комнатной температуры с вентиляцией. Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, и водную фазу подкисляли HCl. Водную фазу экстрагировали ДХМ, объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной транс-2-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)циклопропил)бензойной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 334,84 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Неочищенную транс-2-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)циклопропил)бензойную кислоту (0,54 мМоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и получали 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (0,4 мл, 1,8 мМоль). Смесь нагревали до 70°C в течение ночи. Через 18 часов смесь фильтровали для удаления твердых веществ и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc в гексане) с получением транс-трет-бутил-2-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)циклопропил)бензоата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,57 – 7,53 (м, 1H), 7,41 – 7,35 (м, 1H), 7,22 – 7,17 (м, 1H), 6,97 – 6,92 (м, 1H), 3,60 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,24 (дт, J = 8,5, 5,0 Гц, 1H), 1,63 – 1,56 (м, 2H), 1,55 (с, 9H), 1,46 – 1,37 (м, 2H), 1,06 – 0,95 (м, 1H), 0,95 – 0,89 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,80 – 0,73 (м, 1H), 0,01 (с, 6H).

Стадии 5 и 6. транс-трет-бутил 2-(2-(3-(тозилокси)пропил)циклопропил)бензоат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которая описана на стадиях 2 и 3 в синтезе **L2a**, но начиная с транс-трет-бутил 2-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)циклопропил)бензоата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,79 – 7,74 (м, 2H), 7,59 – 7,54 (м, 1H), 7,48 – 7,42 (м, 2H), 7,41 – 7,35 (м, 1H), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 6,94 – 6,88 (м, 1H), 4,06 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,19 (дт, J = 9,4, 5,0 Гц,

1H), 1,75 – 1,65 (м, 2H), 1,54 (с, 9H), 1,47 – 1,36 (м, 1H), 1,36 – 1,27 (м, 1H), 0,95 – 0,88 (м, 1H), 0,87 – 0,80 (м, 1H), 0,75 – 0,67 (м, 1H).

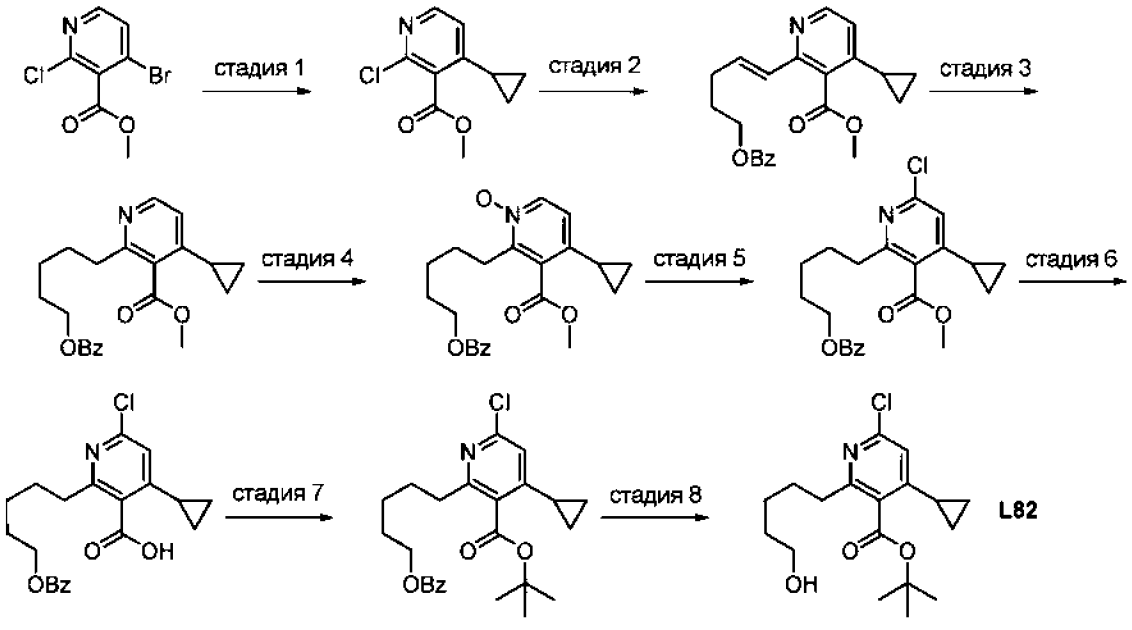
Получение 2-фтор-2-метилпент-4-еновой кислоты (L81):



Стадия 1. трет-бутил 2-фтор-2-метилпент-4-еноат. Получали способом, аналогичным способу, применяемому на стадии 1 **L65a, c** использованием трет-бутил 2-метилпент-4-еноата и NFSI вместо MeI на стадии 1 **L65c**. 1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,87 – 5,73 (м, 1H), 5,19 – 5,10 (м, 2H), 2,68 – 2,43 (м, 2H), 1,52 (д, J = 21,3 Гц, 3H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 2. 2-фтор-2-метилпент-4-еновая кислота. Получали способом, аналогичным способу, применяемому на стадии 3 **L71a, c** использованием трет-бутил 2-фтор-2-метилпент-4-еноата. 1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,97 (шир. с, 1H), 5,82 (ддт, J = 16,1, 11,3, 7,2 Гц, 1H), 5,26 – 5,06 (м, 2H), 2,80 – 2,51 (м, 2H), 1,62 (д, J = 21,3 Гц, 3H).

Получение трет-бутил 6-хлор-4-циклопропил-2-(5-гидроксипентил)никотината (L82):



Стадия 1. Метил-2-хлор-4-циклопропилникотинат получали в соответствии с общей методикой Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания из J. Org. Chem. 2010, 75, 19, 6677–6680. ЭР/МС: m/z 212,0 [M+H]+.

Стадия 2. Метил-(E)-2-(5-(бензоилокси)пент-1-ен-1-ил)-4-циклопропилникотинат получали в соответствии со стадией 1 **L78** с использованием метил-2-хлор-4-

циклопропилникотината, (E)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пент-4-ен-1-илбензоата (получен согласно Organic Letters (2006), 8(7), 1399-1401) и карбоната цезия. ЭР/МС: m/z 366,2 [M+H]+.

Стадия 3. Метил-2-(5-(бензоилокси)пентил)-4-циклопропилникотинат получали в соответствии со стадией 5 **L52a с** использованием метил-(E)-2-(5-(бензоилокси)пент-1-ен-1-ил)-4-циклопропилникотината и Pt/C. ЭР/МС: m/z 368,2 [M+H]+.

Стадия 4. Метил 2-(5-(бензоилокси)пентил)-4-циклопропил-1-(11-оксиданил)-1l4-пиридин-3-карбоксилат. К раствору метил 2-(5-(бензоилокси)пентил)-4-циклопропилникотината (460 мг, 1,2 мМоль) в дихлорметане (5,5 мл) добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (830 мг, 3,7 мМоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Добавляли насыщенный бикарбонат и водный слой промывали 3 раза дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью EtOAc/MeOH. ЭР/МС: m/z 384,1 [M+H]+.

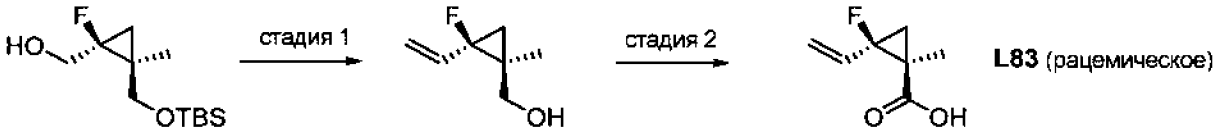
Стадия 5. Метил 2-(5-(бензоилокси)пентил)-6-хлор-4-циклопропилникотинат. Смесь метил-2-(5-(бензоилокси)пентил)-4-циклопропил-1-(11-оксиданил)-1l4-пиридин-3-карбоксилата (740 мг, 1,9 мМоль) и оксихлорида фосфора(V) (3,6 мл, 38 мМоль)) перемешивали при 105°C в течение 3 дней, а затем концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и насыщенном бикарбонате. Водный слой промывали 2 раза дихлорметаном. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc, с получением масла (310 мг, 40%). ЭР/МС: m/z 402,1 [M+H]+.

Стадия 6. 2-(5-(бензоилокси)пентил)-6-хлор-4-циклопропилникотиновая кислота. Смесь метил-2-(5-(бензоилокси)пентил)-6-хлор-4-циклопропилникотината (300 мг, 0,75 мМоль) и хлорида лития (320 мг, 7,5 мМоль) в диметилформамиде (3,5 мл) перемешивали в микроволновом реакторе при 150 °C в течение 6 часов и концентрировали. Добавляли 1 н. хлористый водород и промывали этилацетатом 3 раза. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: m/z 388,1 [M+H]+.

Стадия 7. трет-бутил 2-(5-(бензоилокси)пентил)-6-хлор-4-циклопропилникотинат получали в соответствии со стадией 1 **L56a с** использованием 2-(5-(бензоилокси)пентил)-6-хлор-4-циклопропилникотиновой кислоты. ЭР/МС: m/z 444,1 [M+H]+.

Стадия 8. трет-бутил 6-хлор-4-циклопропил-2-(5-гидроксипентил)никотинат получали в соответствии со стадией 4 **L18 c** использованием трет-бутил 2-(5-(бензоилокси)пентил)-6-хлор-4-циклопропилникотината. ЭР/МС: m/z 340,0 [M+H]+.

Получение рац-(1S,2R)-2-фтор-1-метил-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (L83):

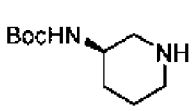


Стадия 1. рац-((1S,2R)-2-фтор-1-метил-2-винилциклопропил)метанол получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадий 1-3 **L55a** с использованием рац-((1S,2S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-фтор-2-метилциклопропил)метанола, который получали как описано в European Journal of Medicinal Chemistry, 42, 2007, 487-493. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,84 (ддд, J = 21,1, 17,2, 11,0 Гц, 1H), 5,39 (дт, J = 17,2, 1,2 Гц, 1H), 5,27 (дт, J = 11,1, 1,2 Гц, 1H), 3,87 – 3,78 (м, 1H), 3,74 – 3,65 (м, 1H), 1,28 – 1,22 (м, 1H), 1,18 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 0,82 (дд, J = 9,7, 6,9 Гц, 1H).

Стадия 2. К смеси рац-[(1S,2R)-2-фтор-1-метил-2-винил-циклопропил]метанола (610 мг, 4,7 мМоль) и 4-метилморфолин N-оксида (6,4 г, 47 мМоль) в ацетонитриле (22 мл) добавляли тетра-н-пропиламмония перрутенат(VII) (170 мг, 0,47 мМоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов. К смеси добавляли 2-пропанол (3,6 мл, 47 мМоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток растворяли в 1 н. хлориде водорода и трижды промывали этиловым эфиром. Объединенные органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 5,83 (дддд, J = 18,5, 17,2, 10,9, 0,5 Гц, 1H), 5,50 (дт, J = 17,1, 1,2 Гц, 1H), 5,42 (дт, J = 10,9, 1,0 Гц, 1H), 2,26 (дд, J = 20,8, 7,2 Гц, 1H), 1,31 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 1,11 (дд, J = 11,0, 7,2 Гц, 1H).

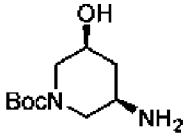
4. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ A1– A38

Следующие промежуточные соединения были приобретены у различных поставщиков:



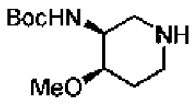
трет-бутил(*R*)-пиперидин-3-илкарбамат

A1.01



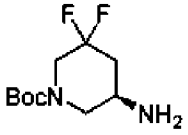
трет-бутил(3*R*,5*S*)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

A1.02



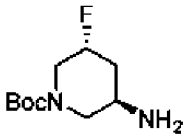
трет-бутил((3*S*,4*R*)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамат

A1.03



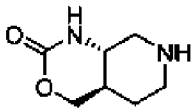
трет-бутил(*R*)-5-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

A1.04



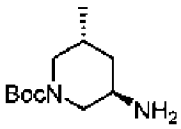
трет-бутил(3*R*,5*R*)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат

A1.05



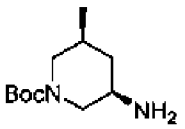
rac-(4a*R*,8a*S*)-октагидро-2*H*-пиридо[3,4-*d*][1,3]оксазин-2-он

A1.06



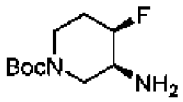
трет-бутил(3*R*,5*R*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-карбоксилат

A1.07



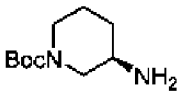
трет-бутил(3*R*,5*S*)-3-амино-5-метилпиперидин-1-карбоксилат

A1.08



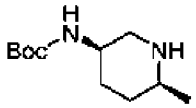
трет-бутил(3*S*,4*R*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

A1.09



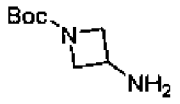
трет-бутил(*R*)-3-аминопипередин-1-карбоксилат

A1.10



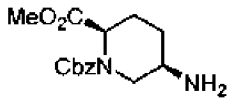
трет-бутил((3*R*,6*S*)-6-метилпиперидин-3-ил)карбамат

A1.11



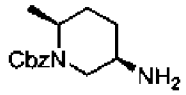
трет-бутил3-аминоазетидин-1-карбоксилат

A1.12



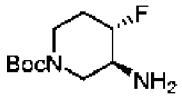
1-бензил 2-метил (+/-)-(2*R*,5*R*)-5-аминопипередин-1,2-дикарбоксилат

A1.13



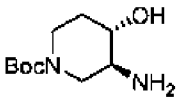
бензил (2*S*,5*R*)-5-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилат

A1.14



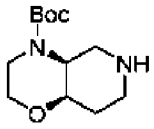
трет-бутил(3*S*,4*S*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

A1.15



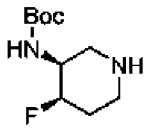
трет-бутил(3*S*,4*S*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

A1.16



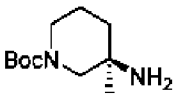
трет-бутил(+/-)-(4a*S*,8a*R*)-октагидро-4*H*-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилат

A1.17



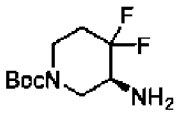
трет-бутил((3*S*,4*R*)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамат

A1.18



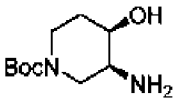
трет-бутил(*R*)-3-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

A1.19



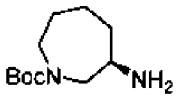
трет-бутил(*S*)-3-амино-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат

A1.20



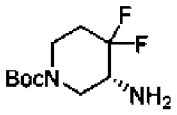
трет-бутил(3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1 -карбоксилат

A1.21



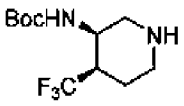
трет-бутил(*R*)-3-аминоазепан-1-карбоксилат

A1.22



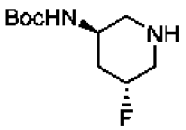
трет-бутил(*R*)-3-амино-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат

A1.23



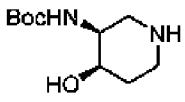
трет-бутил(+/-)-((3*R*,4*R*)-4-(трифторметил)пиперидин-3-ил)карбамат

A1.24



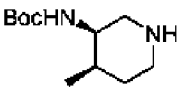
трет-бутил((3*R*,5*R*)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

A1.25



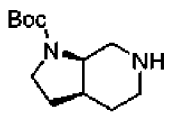
трет-бутил((3*S*,4*R*)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат

A1.26



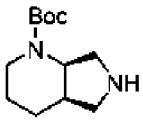
трет-бутил((3*R*,4*R*)-4-метилпиперидин-3-ил)карбамат

A1.27



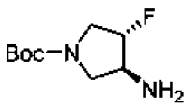
трет-бутил(+/-)-(3a*S*,7a*R*)-октагидро-1 *H*-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилат

A1.28



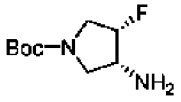
трет-бутил(4a*R*,7a*R*)-октагидро-1 *H*-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилат

A1.29



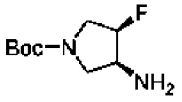
трет-бутил(3*S*,4*S*)-3-амино-4-фторпирролидин-1 -карбоксилат

A1.30



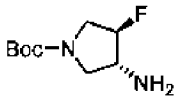
трет-бутил(3*R*,4*S*)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

A1.31



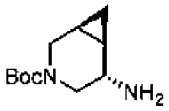
трет-бутил(3*S*,4*R*)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат

A1.32



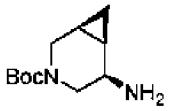
трет-бутил(3*R*,4*R*)-3-амино-4-фторпирролидин-1 -карбоксилат

A1.33



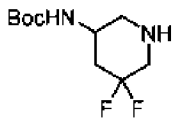
трет-бутил(+/-)-(1 *S*,5*S*,6*R*)-5-амино-3-азабицикло[4.1 0]гептан-3-карбоксилат

A1.34



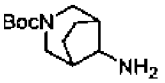
трет-бутил(+/-)-(1 *S*,5*R*,6*R*)-5-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат

A1.35



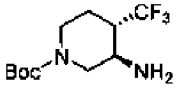
трет-бутил(5,5-дифторпиперидин-3-ил)карбамат

A1.36



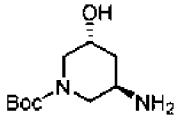
трет-бутил8-амино-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат

A1.37 (смесь экзо/эндо)



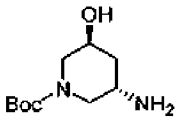
трет-бутил(3*R*,4*S*)-3-амино-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилат

A1.38 (рацемическое)



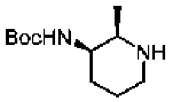
трет-бутил(3*R*,5*R*)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

A1.39



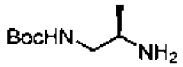
трет-бутил(3*S*,5*S*)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1 -карбоксилат

A1.40 (рацемическое)



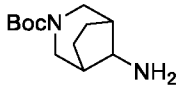
трет-бутил((2*R*,3*R*)-2-метилпиперидин-3-ил)карбамат

A1.41



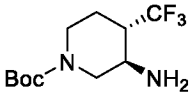
трет-бутил(*R*)-(2-аминопропил)карбамат

A1.42



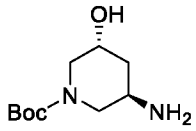
tert-butyl 8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

A1.37 (mixture of exo/endo)



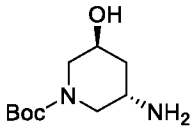
tert-butyl (3*R*,4*S*)-3-amino-4-(trifluoromethyl)piperidine-1-carboxylate

A1.38 (racemic)



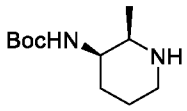
tert-butyl (3*R*,5*R*)-3-amino-5-hydroxypiperidine-1-carboxylate

A1.39



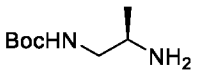
tert-butyl (3*S*,5*S*)-3-amino-5-hydroxypiperidine-1-carboxylate

A1.40 (racemic)



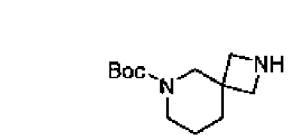
tert-butyl ((2*R*,3*R*)-2-methylpiperidin-3-yl)carbamate

A1.41



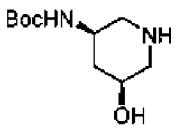
tert-butyl (*R*)-(2-aminopropyl)carbamate

A1.42



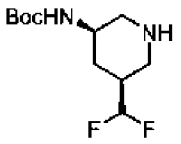
трет-бутил 2,6-диаза*S*пиро[3.5]нонан-6-карбоксилат

A1.43



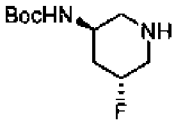
трет-бутил((3*R*,5*S*)-5-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат

A1.44



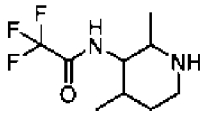
трет-бутил((3*R*,5*S*)-5-(дифторметил)пиперидин-3-ил)карбамат

A1.45



трет-бутил((3*R*,5*R*)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

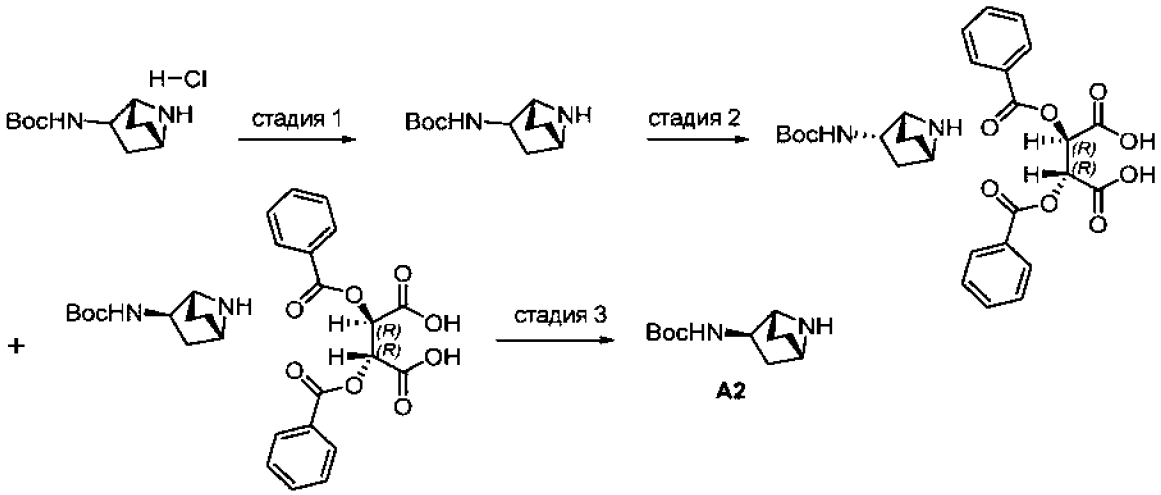
A1.46



EN300-1697642

A1.47

Получение трет-бутил ((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (A2):



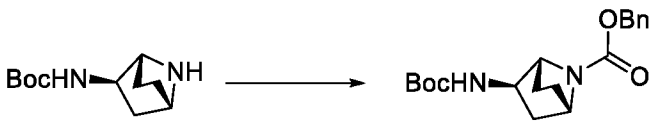
Стадия 1. HCl соль трет-бутил-((1R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (60,2 г, 242 мМоль, коммерчески доступную как [2098589-07-0]), растворяли в 100 мл воды. К этому раствору добавляли раствор карбоната натрия (38,5 г, 363 мМоль) в 200 мл воды с образованием объемного белого осадка. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (4 x 200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением свободного основания. Этот материал коммерчески доступен как [2098589-06-9].

Стадия 2. трет-бутил-((1R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат (49,7 г, 234 мМоль) добавляли к 900 мл MeCN в 2-литровой колбе Эрленмейера с получением мутного раствора. Добавляли (-)-дибензоил-L-винную кислоту [2743-38-6] (83,9 г, 234 мМоль) в виде твердого вещества с получением белой суспензии, которую перемешивали при температуре окружающей среды. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали холодным MeCN, затем повторно суспендировали в MeCN

и перемешивали при температуре окружающей среды. Твердые вещества собирали и дополнительно 4 раза обрабатывали MeCN с получением. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,28 (шир. с, 2H), 7,97 – 7,90 (м, 4H), 7,68 – 7,58 (м, 2H), 7,50 (т, J = 7,8 Гц, 4H), 7,35 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,04 – 3,92 (м, 3H), 2,14 – 2,02 (м, 1H), 1,89 – 1,68 (м, 2H), 1,67 – 1,49 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,28 (дд, J = 13,2, 4,1 Гц, 1H).

Стадия 3. трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат (2R,3R)-2,3-бис(бензоилокси)сукцинат (64,3 г, 113 мМоль) добавляли к раствору карбоната натрия (17,9 г, 169 мМоль) в воде (500 мл). Добавляли EtOAc (1000 мл) и смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ. Фазы разделяли и водную фазу повторно экстрагировали EtOAc, а затем ДХМ. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде белой пены, 21,72 г (91%). ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 6,93 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,65 – 3,54 (м, 1H), 3,39 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 3,33 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 2,18 (с, 1H), 1,74 (тдд, J = 11,8, 5,2, 2,6 Гц, 1H), 1,69 – 1,58 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,44 – 1,26 (м, 2H), 1,28 – 1,16 (м, 1H), 0,95 (дд, J = 12,0, 4,7 Гц, 1H). Хиральная чистота 94,5-95,5% ее (см. методику определения ниже). Примечание: хиральную чистоту можно повысить до >99%ее путем повторения стадий 2 (одна обработка MeCN вместо 5 обработок) и 3.

Определение хиральной чистоты A2:



A2

К раствору трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (100 мг, 0,175 мМоль) в диоксане и воде (по 1 мл каждого) добавляли натрия карбонат (0,84 мл 2 М водного раствора, 1,7 мМоль) и карбобензоксисукцинимид (82 мг, 0,33 мМоль). Смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 5 часов, после чего густую суспензию дополнительно разводили водой. Реакционную смесь экстрагировали в EtOAc, затем концентрировали и адсорбировали на Isolute. Очистка хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексане) позволила получить бензил-(1R,2R,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 369,1 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,42 – 7,27 (м, 5H), 7,22 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,09 – 5,00 (м, 2H), 4,17 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 4,09 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 3,81 – 3,70 (м, 1H), 2,08 – 1,95 (м, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,66 – 1,54 (м, 1H), 1,53 – 1,42 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,18 (дд, J = 12,4, 4,8 Гц, 1H). Хиральную чистоту определяли методом СФХ

с использованием колонки AZ-H (5 микрон, 4,6 x 100 мМ) с 10% EtOH в качестве сорастворителя или с помощью колонки IF (5 микрон, 4,6 x 100 мМ) с использованием 10% EtOH-ТФУ в качестве сорастворителя.

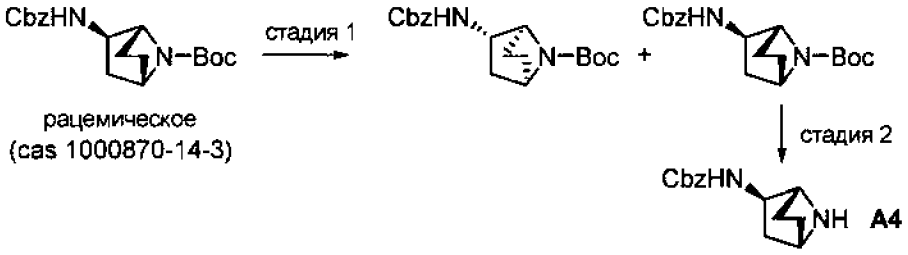
Получение трет-бутил ((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (A3):



A3

трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат получали согласно методике, представленной в литературе (Advanced Synthesis and Catalysis, 2005, vol. 347, #9, p. 1242–1246).

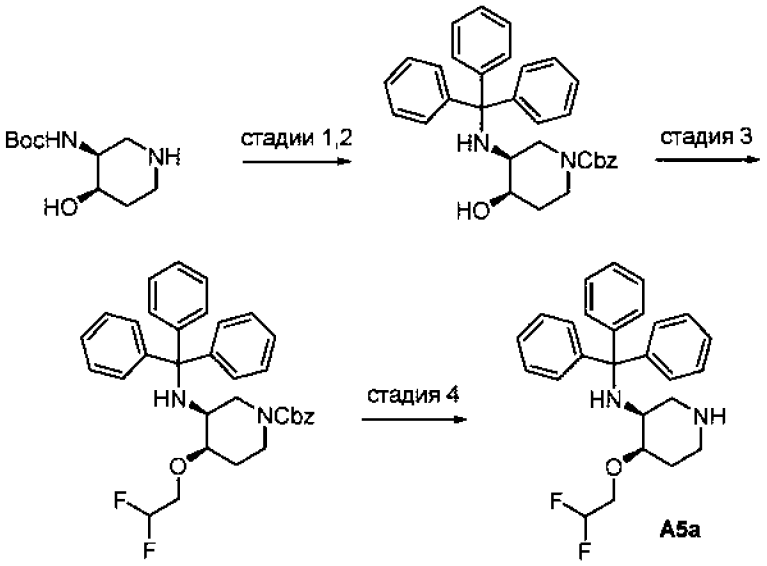
Получение бензил ((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (A4):



Стадия 1. Рацемическую смесь (cas 1000870-14-3) трет-бутил-(1S,2S,4R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата и трет-бутил-(1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата разделяли хиральной СФХ.

Стадия 2. трет-бутил-(1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (46 мг, 0,13 мМоль) растворяли в диоксане. Добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в диоксане (2 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением бензил-((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата в виде HCl соли. ЭР/МС: *m/z* 247,0 $[M+H]^+$.

Получение (3S,4R)-4-(2,2-дифторэтокси)-N-тритилпиперидин-3-амина (A5a):



Стадия 1. трет-бутил((3S,4R)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат (Pharmablock) (4,98 г, 23 мМоль) растворяли в ДХМ (100 мл). Добавляли триэтиламин (10 мл, 71 мМоль) и бензил(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (6,05 г, 24,3 мМоль). После перемешивания в течение 24 часов реакционную смесь разводили водой и водную фазу подкисляли хлористоводородной кислотой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу концентрировали непосредственно на силикагеле. Очистка хроматографией на силикагеле (0–60% ацетон в гексане) позволила получить бензил-(3S,4R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 350,7 $[M+H]^+$.

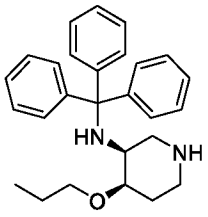
Стадия 2. (3S,4R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (7,86 г, 22,4 мМоль) растворяли в диоксане. Добавляли 4 М хлористоводородной кислоты в диоксане (56 мл, 224 мМоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растворяли в ДХМ (150 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (19,5 мл, 112 мМоль), а затем [хлор(дифенил)метил]бензол (7,19 г, 25,8 мМоль). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока ЖХМС не указывала на полное превращение, а затем разводили EtOAc и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем (20-70% EtOAc в гексане) позволила получить бензил-(3S,4R)-4-гидрокси-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 515,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. Бензил-(3S,4R)-4-гидрокси-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,41 мМоль) растворяли в ДМФ (2 мл) в атмосфере N_2. Добавляли 60% дисперсию NaH

в минеральном масле (19,5 мг, 0,487 мМоль) и смесь перемешивали в течение нескольких минут. Добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0,11 мл, 0,832 мМоль). Через 3,5 ч добавляли дополнительную порцию 60% дисперсии NaH в минеральном масле (11 мг, 0,28 мМоль) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0,05 мл, 0,4 мМоль). После перемешивания еще в течение 1 часа смесь распределяли между EtOAc и насыщ. Водн. NH_4Cl. Органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc в гексане) с получением бензил-(3S,4R)-4-(2,2-дифторэтокси)-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 7,60 – 7,10 (м, 21H), 6,07 (тт, J = 55,0, 3,7 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,14 – 3,86 (м, 1H), 3,67 – 3,56 (м, 1H), 3,58 – 3,40 (м, 1H), 3,20 – 2,97 (м, 1H), 2,97 – 2,64 (м, 2H), 2,48 – 2,43 (м, 1H), 1,95 – 1,71 (м, 1H), 1,69 – 1,53 (м, 1H), 1,08 – 0,91 (м, 1H).

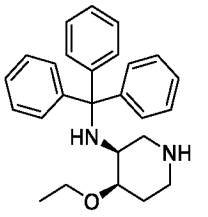
Стадия 4. Бензил-(3S,4R)-4-(2,2-дифторэтокси)-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,234 мМоль) растворяли в EtOAc. Добавляли Pd/C (10%) (50 мг, 0,047 мМоль) и сосуд продували H_2. Реакционную смесь перемешивали при 1 атм H_2 до наблюдаемого полного израсходования исходного материала, после чего реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением (3S,4R)-4-(2,2-дифторэтокси)-N-тритилпиперидин-3-амина. ЭР/МС: m/z 422,7 $[M+H]^+$.

(3S,4R)-4-пропокси-N-тритилпиперидин-3-амин (A5b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A5a, c** использованием пропилиодида вместо 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната. ЭР/МС: m/z 401,2 $[M+H]^+$.



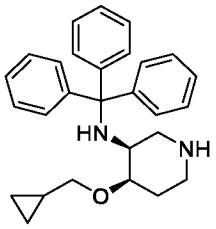
A5b

(3S,4R)-4-этокси-N-тритилпиперидин-3-амин (A5c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A5a, c** использованием этилиодида вместо 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната. ЭР/МС: m/z 387,2 $[M+H]^+$.



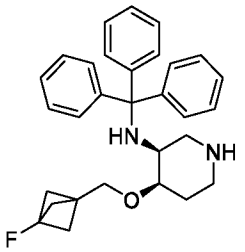
A5c

(3S,4R)-4-(циклопропилметокси)-N-тритилпиперидин-3-амин (A5d). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A5a, с** использованием (бромметил)циклопропана вместо 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната. ЭР/МС: *m/z* 412,65 $[M+H]^+$.



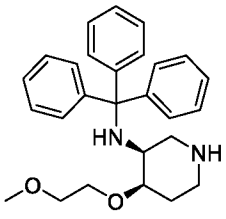
A5d

(3S,4R)-4-((3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метокси)-N-тритилпиперидин-3-амин (A5e). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A5a, с** использованием 1-(бромметил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентана вместо 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната. ЭР/МС: *m/z* 457,56 $[M+H]^+$.



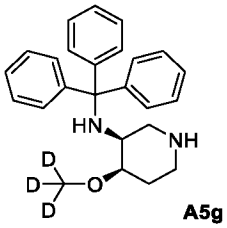
A5e

(3S,4R)-4-(2-метоксиэтокси)-N-тритилпиперидин-3-амин (A5f). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A5a, с** использованием 1-иод-2-метоксиэтана вместо 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната. ЭР/МС: *m/z* 417,81 $[M+H]^+$.



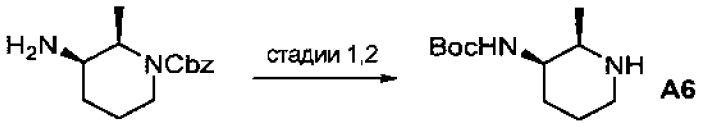
A5f

(3S,4R)-4-(метокси-d_3)-N-тритилпиперидин-3-амин (A5g). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A5a, с** использованием иодметан-d_3 вместо 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната. ЭР/МС: *m/z* 375,70 $[M+H]^+$.



A5g

Получение трет-бутил ((2R,3R)-2-метилпиперидин-3-ил)карбамата (A6):

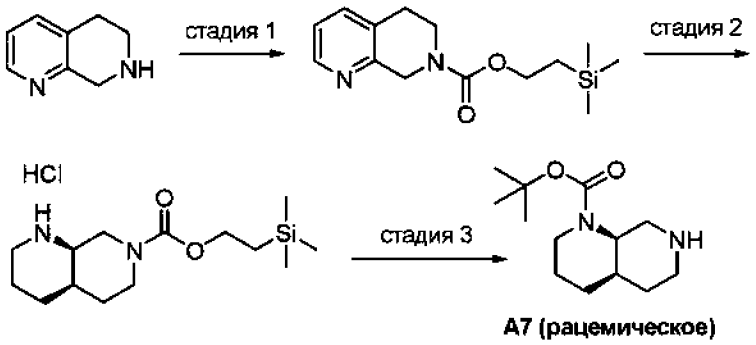


A6

Стадия 1. Бензил (2R,3R)-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбоксилат (от Synthonix) (7,4 г, 21 мМоль) растворяли в ДХМ (100 мл). Добавляли снование Хюнига (6,5 мл, 42 мМоль), а затем трет-бутоксикарбонил трет-бутил карбонат (4,5 г, 21 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, а затем распределяли между ДХМ и водн. HCl. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-(2R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата, который использовали непосредственно на стадии 2.

Стадия 2. Бензил (2R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (около 21 мМоль) растворяли в ТГФ (200 мл). Добавляли палладий на угле (10% сухой массы, 50% общего содержания воды) (7,4 г, 3,5 мМоль) и сосуд продували H_2 под давлением 1 атм. После перемешивания в течение 18 часов реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-N-[(2R,3R)-2-метил-3-пиперидил]карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 6,30 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 3,49 – 3,39 (м, 1H), 2,87 – 2,77 (м, 1H), 2,76 – 2,65 (м, 1H), 2,49 – 2,42 (м, 1H), 1,73 – 1,58 (м, 1H), 1,56 – 1,43 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,33 – 1,20 (м, 1H), 0,87 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Получение трет-бутил рац-(4aR,8aR)-октагидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (A7):



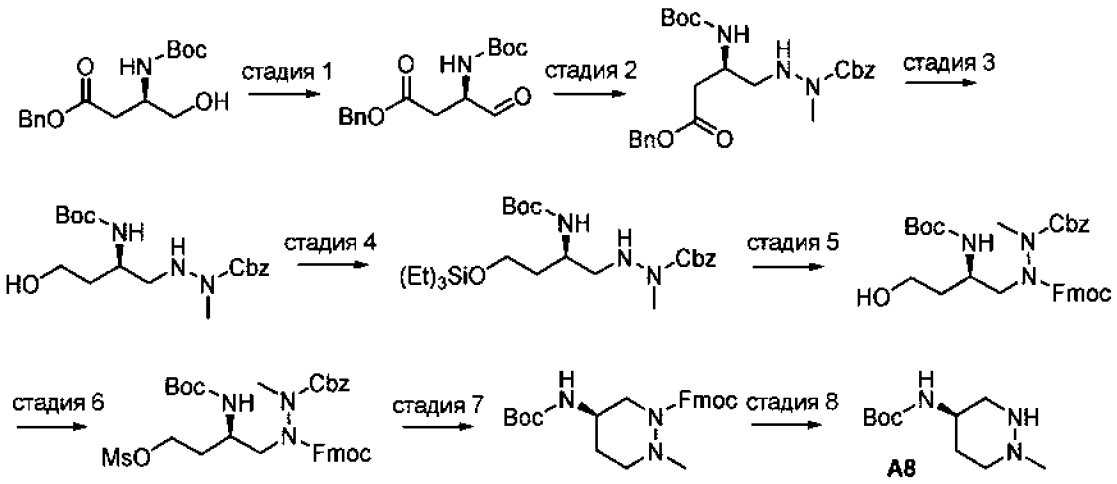
Стадия 1. К смеси 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина дигидрохлорида (500 мг, 2,41 мМоль) и 1-[2-(триметилсилил)этоксикарбонилокси]пирролидин-2,5-диона (1,22 г, 4,70 мМоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DIPEA (1,26 мл, 7,23 мМоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15–60% этилацетат/гексан) с получением 2-(триметилсилил)этил 5,8-дигидро-1,7-нафтиридина-7(6H)-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 278,8 $[M+H]^+$.

Стадия 2. PtO_2 (236 мг, 1,04 мМоль) добавляли к смеси 2-(триметилсилил)этил 5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилата (672 мг, 2,41 мМоль) в этаноле (25 мл) и водного раствора HCl (6 N, 0,5 мл, 3 мМоль) и реакционную смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и сушили в вакууме с получением гидрохлорида рац-2-(триметилсилил)этил (4aR,8aR)-октагидро-1,7-нафтиридин-7(1H)-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 285,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору гидрохлорида рац-2-(триметилсилил)этил(4aR,8aR)-октагидро-1,7-нафтиридин-7(1H)-карбоксилата (350 мг, 1,09 мМоль) и триэтиламина (0,38 мл, 2,73 мМоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (358 мг, 1,64 мМоль) и DMAP (21 мг, 0,174 мМоль). Через 5 часов реакционную смесь разводили водой и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои промывали 1 н. HCl, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ТГФ (6 мл) и добавляли раствор TBAF в ТГФ (1M, 1,95 мл, 1,95 мМоль). Через 10 минут реакционную смесь нагревали при 55°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили ДХМ, этилацетатом и водой. Слои разделяли и органические слои сушили ($MgSO_4$),

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил рац-(4aR,8aR)-октагидро-1,7-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 240,9 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил-(R)-(1-метилгексагидропиридазин-4-ил)карбамата (A8):



Стадия 1. К раствору бензил-(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксибутаноата (3,4 г, 10,99 мМоль) в дихлорметане (34 мл) добавляли периодинан Десса — Мартина (5,13 г, 12,09 мМоль) несколькими порциями в течение 15 минут. После перемешивания в течение 4 часов смесь концентрировали, разводили этилацетатом (50 мл) и промывали 1М водным раствором NaS_2O_3 (50 мл), а затем 1М раствором $NaHCO_3$ (водн., 50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата в гексане с получением бензил-(R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутаноата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 9,55 (с, 1H), 7,37 (тд, J = 4,7, 1,7 Гц, 5H), 5,16 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 4,30 (ддд, J = 7,8, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 2,95 (дд, J = 16,5, 5,4 Гц, 1H), 2,76 (дд, J = 16,4, 7,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Раствор бензил-(R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутаноата (3,4 г, 11,06 мМоль), бензил-1-метилгидразин-1-карбоксилата (1,99 г, 11,06 мМоль) и уксусной кислоты (1,99 г, 33,19 мМоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. К смеси добавляли цианоборгидрид натрия (2,78 г, 44,25 мМоль) в течение 5 минут и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа с последующим нагреванием при 40 °C в течение 30 минут. Смесь концентрировали, разводили EtOAc (50 мл) и промывали 1М водным раствором K_2HPO_4 (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный бензил (R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 7,44 -

7,27 (м, 10H), 5,18 - 5,03 (м, 4H), 4,05 - 3,92 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,00 - 2,92 (м, 1H), 2,92 - 2,81 (м, 1H), 2,79 - 2,66 (м, 1H), 2,61 - 2,43 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). ЭР/МС: *m/z* 472,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору бензил-(R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноата (5,2 г, 11,03 мМоль) в MeTHF (11 мл) добавляли 2 М $LiBH_4$ в ТГФ (11 мл). После перемешивания в течение 1 часа смесь осторожно гасили 4 н. NH_4Cl (водн., 20 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием EtOAc в гексане с получением бензил-(R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутил)-1-метилгидразин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 368,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К раствору бензил-(R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутил)-1-метилгидразин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,8 мМоль) и EtN-(*i*-Pr)$_2$ (1,77 мл, 10,21 мМоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтилсилилтрифторметансульфонат (2,15 мл, 9,53 мМоль) при -78 °С. Смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 1 часа. Смесь промывали водой (30 мл), органический слой сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата в гексане. Частично очищенный продукт кипятили с обратным холодильником в метаноле в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме и повторно очищали хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата в гексане с получением бензил-(R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((триэтилсилил)окси)бутил)-1-метилгидразин-1-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,43 - 7,28 (м, 6H), 5,23 - 5,05 (м, 3H), 4,70 (с, 1H), 3,79 - 3,53 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,02 - 2,84 (м, 2H), 1,86 - 1,52 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 0,95 (т, J = 7,9 Гц, 9H), 0,59 (к, J = 8,0 Гц, 6H). ЭР/МС: *m/z* 482,3 $[M+H]^+$.

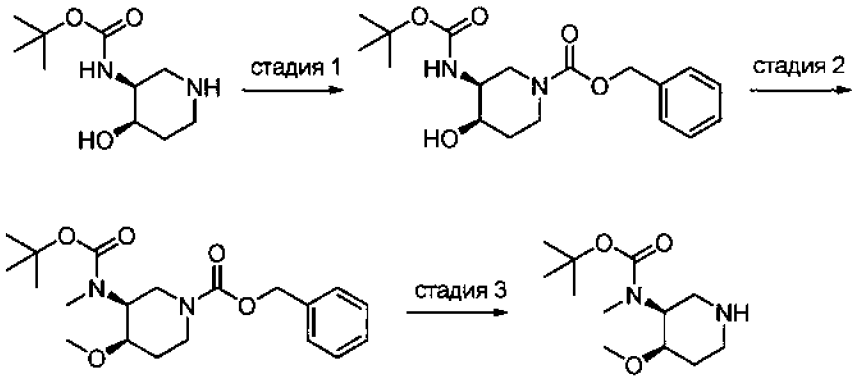
Стадия 5**.** К раствору бензил-(R)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((триэтилсилил)окси)бутил)-1-метилгидразин-1-карбоксилата (2,7 г, 5,61 мМоль) и EtN-(*i*-Pr)$_2$ (1,46 мл, 8,41 мМоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли FmocCl (1,89 г, 7,29 мМоль) при 0 °С. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли триэтиламина тригидрофторид (1,8 г, 11,21 мМоль). После перемешивания в течение 1 часа неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием EtOAc в гексане с получением 1-((9H-флуорен-9-ил)метил)-2-бензил-(R)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутил)-2-метилгидразин-1,2-дикарбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 590,0 $[M+H]^+$.

Стадия 6. К раствору 1-((9H-флуорен-9-ил)метил)-2-бензил-(R)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутил)-2-метилгидразин-1,2-дикарбоксилата (2,4 г, 4,07 мМоль) и EtN-(*i*-Pr)$_2$ (0,85 мл, 4,88 мМоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,35 мл, 4,48 мМоль) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата в гексане с получением 1-((9H-флуорен-9-ил)метил)-2-бензил-(R)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((метилсульфонил)окси)бутил)-2-метилгидразин-1,2-дикарбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 568,2 $[M+H]^+$.

Стадия 7. Смесь 1-((9H-флуорен-9-ил)метил) 2-бензил(R)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((метилсульфонил)окси)бутил)-2-метилгидразин-1,2-дикарбоксилат (2,3 г, 3,44 мМоль) и 10% палладий на угле (0,18 г, 0,17 мМоль) в метаноле (20 мл) перемешивали в течение 2 часов при давлении водорода 1 атм. Смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (10 мл). Фильтрат обрабатывали пиридином (0,28 мл, 3,44 мМоль) и перемешивали в течение 18 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 438,0 $[M+H]^+$.

Стадия 8. Неочищенный (9H-флуорен-9-ил)метил (R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилтетрагидропиридазин-1(2H)-карбоксилат (0,91 г, 2,1 мМоль) в смеси дихлорметан:диэтиламин, 1:1 (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле с использованием метанола в дихлорметане с получением трет-бутил-(R)-(1-метилгексагидропиридазин-4-ил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 3,48 - 3,34 (м, 1H), 3,16 - 3,08 (м, 1H), 3,03 - 2,89 (м, 1H), 2,79 - 2,68 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,48 - 2,41 (м, 1H), 2,01 - 1,90 (м, 1H), 1,75 - 1,64 (м, 1H), 1,46 (с, 9H). ЭР/МС: *m/z* 216,2 $[M+H]^+$.

<u>Получение трет-бутил-((3S,4R)-4-метоксипиперидин-3-ил)(метил)карбамата (A9):</u>

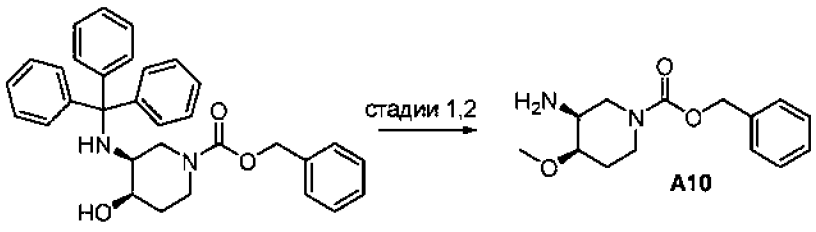


Стадия 1. К раствору трет-бутил-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-3-пиперидил]карбамата (5,0 г, 23 мМоль) в ДХМ (100 мл) добавляли триэтиламин (10 мл, 71 мМоль) и бензил (2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (6,1 г, 24 мМоль). Смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Добавляли воду и HCl (3 М, 15 мл, 45 мМоль), продукт экстрагировали ДХМ, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 0–60% ацетон в гексане) с получением бензил-(3S,4R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в виде белой пены. ЭР/МС: *m/z* 350,7 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору бензил-(3S,4R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,4 мМоль) в ДМФ (4 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 добавляли натрия гидрид (60% дисперсия в минеральном масле, 69 мг, 1,7 мМоль). Реакционную смесь снимали с ледяной бани и перемешивали в течение 5 минут, затем возвращали на ледяную баню. Добавляли метилйодид (0,14 мл, 2,3 мМоль). Реакционную оставляли перемешиваться в течение 1 часа, затем гасили водой. Смесь выливали в EtOAc и промывали водой, затем солевым раствором. Органическую фазу адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ЭА в гексане) с получением бензил-(3S,4R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (также коммерчески доступный, см. **A1.03**) и бензил-(3S,4R)-3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (который использовали на следующих стадиях). ЭР/МС: *m/z* 401,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. Бензил-(3S,4R)-3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат (105 мг, 0,28 мМоль) объединяли с 10% Pd/C в смеси EtOH (2 мл) и EtOAc (2 мл) и обрабатывали газообразным H_2. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-N-[(3S,4R)-4-метокси-3-пиперидил]-N-метилкарбамата, который использовали непосредственно на последующих стадиях.

<u>Получение бензил-(3S,4R)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (A10):</u>

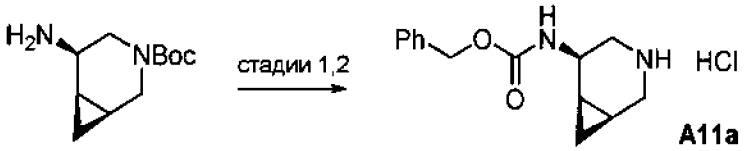


Стадия 1. К раствору бензил-(3S,4R)-4-гидрокси-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,31 мМоль, промежуточное соединение, описанное в синтезе **A5a**)

в ДМФ (1 мл) добавляли натрия гидрид (60% дисперсия в минеральном масле, 23 мг, 0,61 мМоль). После перемешивания в течение 35 минут добавляли метилйодид (28 мкл, 0,46 мМоль). Реакционную оставляли перемешиваться в течение 2 часов, затем гасили водой. Смесь выливали в EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$, затем солевым раствором. Органическую фазу адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% ЭА в гексане) с получением бензил-(3S,4R)-4-метокси-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 529,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. Бензил-(3S,4R)-4-метокси-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилат (26 мг, 0,052 мМоль) растворяли в ДХМ и обрабатывали ТФУ при температуре окружающей среды. Полученную смесь концентрировали с получением бензил-(3S,4R)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата, который использовали непосредственно на последующих стадиях.

Получение бензил-рац-((1S,5R,6R)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)карбамата (A11a):



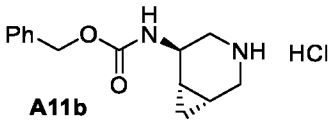
A11a

Стадия 1. Триэтиламин (430 мг, 4,2 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил-рац-(1S,5R,6R)-5-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (300 мг, 1,41 мМоль) и N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимида (481 мг, 1,70 мМоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией (гексан, EtOAc 0–15%) с получением трет-бутил-рац-(1S,5R,6R)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата.

Стадия 2. трет-бутил-рац-(1S,5R,6R)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат растворяли в ДХМ (4 мл) и добавляли HCl в диоксане (4 н., 1 мл). Полученную смесь перемешивали при 35°C до полного преобразования исходного материала. Затем растворители выпаривали с получением гидрохлорида бензил-рац-((1S,5R,6R)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,96 (шир. с, 2H), 7,49 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,42 – 7,35 (м, 4H), 7,35 – 7,31 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,40 – 4,29 (м, 1H), 3,52 – 3,42 (м, 1H), 3,07 (дд, J = 12,6, 6,1 Гц, 1H), 2,88 – 2,79 (м, 1H), 2,27 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 1,43 – 1,22 (м, 2H), 0,77 – 0,72 (м, 1H), 0,67 – 0,58 (м, 1H).

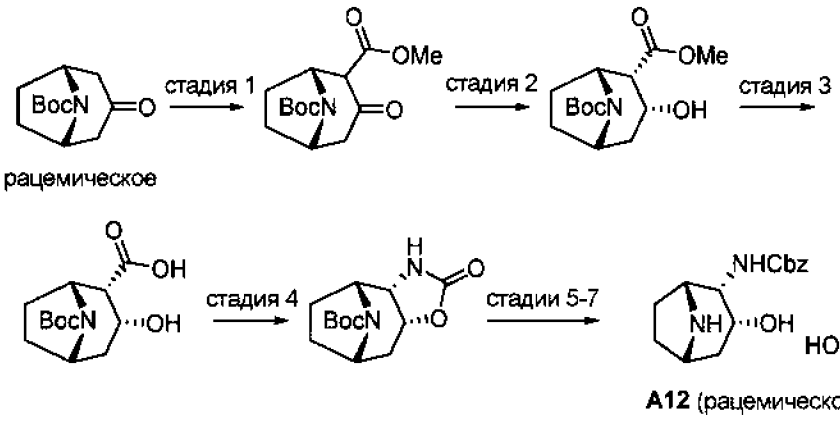
бензил рац-((1R,5R,6S)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)карбамат (A11b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A11a,** начиная

с трет-бутил рац-(1R,5R,6S)-5-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,89 (шир. с, 2H), 7,80 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44 – 7,21 (м, 5H), 5,14 – 4,98 (м, 2H), 4,00 – 3,91 (м, 1H), 3,41 (дд, J = 13,0, 7,1 Гц, 1H), 3,12 – 2,87 (м, 2H), 2,78 (дд, J = 13,0, 5,7 Гц, 1H), 1,28 – 1,03 (м, 2H), 0,80 (дт, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 0,62 – 0,56 (м, 1H).



A11b

Получение бензил ((1R,2S,3R,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат (A12):



A12 (рацемическое)

Стадия 1. Раствор диметилкарбоната (4,0 г, 44 мМоль) в толуоле (20 мл) добавляли по каплям (с помощью капельной воронки) к суспензии NaH (60% в минеральном масле, 1,06 г, 44 мМоль) в толуоле (60 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь нагревали до 80°C после завершения добавления по каплям добавляли MeOH (0,5 мл), а затем раствор Boc-тропинона (5 г, 22 мМоль) в толуоле (20 мл) через капельную воронку. Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. Добавляли воду (4 мл) и смесь выпаривали досуха. Густую смесь суспендировали в ДХМ и добавляли диоксид кремния. После выпаривания досуха твердое вещество очищали на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc, от 20% до 40%) с получением 8-(трет-бутил)рац-2-метил-(1R,5R)-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-2,8-дикарбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 11,81 (с, 0,78H энол), 4,85 (шир. с, 1H), 4,56 (шир. с, 1H), 4,38 (шир. с, 1H), 3,80 (с, 2,34H энол), 3,73 (с, 0,66H кетон), 3,27 (с, 0,22H кетон), 3,10-3,03 (м, 0,22H кетон), 2,94 (шир. с, 1H), 2,41 (дд, J = 15,1, 1,9 Гц, 0,44H, кетон), 2,36 – 1,96 (м, 2,66H), 1,92 – 1,82 (м, 0,78H, энол), 1,50 (с, 2H кетон), 1,46 (с, 7H энол).

Стадия 2. Раствор 8-(трет-бутил)рац-2-метил(1R,5R)-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-2,8-дикарбоксилата (2,5 г, 9 мМоль) в метаноле (27 мМоль) охлаждали до -20 °C и небольшими порциями в течение 15 минут добавляли боргидрид натрия (367 мг,

10 мМоль). Смесь нагревали до 0°C в течение 2 часов. Анализ ЖХ/МС показал полное преобразование, и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл), а затем ДХМ (60 мл). После обычной обработки органический слой выпаривали досуха и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc от 5 до 70%). Было обнаружено, что первое место занимает 8-(трет-бутил) 2-метил-рац-(1R,2S,3R,5R)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-2,8-дикарбоксилат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 4,51 (шир. с, 1H), 4,40 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 4,20 (шир. с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,32 (с, 1H), 2,92 (шир. с, 1H), 2,24 – 2,12 (м, 2H), 2,09 – 1,82 (м, 3H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 3. Раствор гидроксида лития (2 н. В воде, 5 мл) добавляли к раствору 8-(трет-бутил) 2-метил-рац-(1R,2S,3R,5R)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-2,8-дикарбоксилата (1,43 г, 5 мМоль) в ТГФ (40 мл). Полученную двухфазную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока исходный сложный эфир не был полностью израсходован, по данным анализа ТСХ. Затем реакцию гасили HCl (2 н., 5,5 мл) и добавляли ДХМ (100 мл), а затем дистиллированную воду (30 мл). После обработки органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением рац-(1R,2S,3R,5R)-8-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4. Неочищенную рац-(1R,2S,3R,5R)-8-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновую кислоту, указанную выше (около 1 мМоль), суспендировали в толуоле (4 мл) и добавляли DPPA (1 мМоль). Добавляли триэтиламин (1 мМоль) и смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. ЖХМС продемонстрировала желаемую массу продукта, а анализ ТСХ (Hex:EtOAc 1:1) с окрашиванием нингидрином выявил желаемый продукт. Неочищенный продукт очищали непосредственно на силикагеле (Hex:EtOAc, от 5% до 60%) с получением трет-бутил-рац-(3aS,4R,7R,8aR)-2-оксооктагидро-2H-4,7-эпиминоциклогепта[d]оксазола-9-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 6,00 (шир. с, 1H), 4,69 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 4,29 (шир. с, 1H), 4,21 (шир. с, 1H), 3,93 (шир. с, 1H), 2,21 (шир. с, 1H), 2,16 – 1,95 (м, 2H), 1,98 – 1,95 (м, 3H), 1,47 (с, 9H).

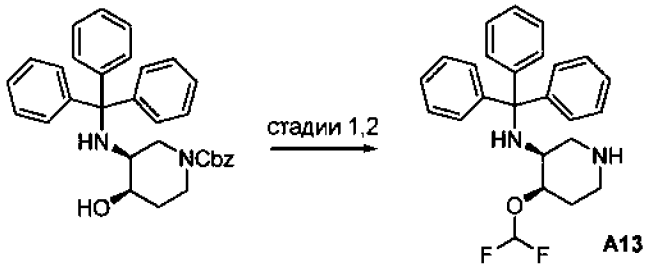
Стадия 5. LiOH (840 мг, 20 мМоль) добавляли к раствору (трет-бутил рац-(3aS,4R,7R,8aR)-2-оксооктагидро-2H-4,7-эпиминоциклогепта[d]оксазол-9-карбоксилата (1,07 г, 4 мМоль) в ТГФ/MeOH (1:2, 20 мл) и реакционный сосуд закрывали крышкой. Затем реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 48 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли избыток уксусной кислоты

и смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего добавляли диоксид кремния (8 г). После выпаривания досуха остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH 0–10%) с получением трет-бутил-рац-(1R,2S,3R,5S)-2-амино-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Стадия 6. Триэтиламин (1.11 г, 10.8 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил рац-(1R,2S,3R,5S)-2-амино-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (872 мг, 3,6 мМоль) и N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимида (1,22 г, 4,3 мМоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией (гексан, EtOAc, 0-30%) с получением трет-бутил-рац-(1R,2S,3R,5S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Стадия 7. трет-бутил рац-(1R,2S,3R,5S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,19 г, 3.17 мМоль) растворяли в ДХМ (12 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали до полного превращения исходного материала, а затем выпаривали досуха с получением бензил-((1R,2S,3R,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,87 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 4H), 7,37 – 7,32 (м, 1H), 7,18 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,40 (шир. с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,02 – 3,86 (м, 3H), 3,80 – 3,75 (м, 1H), 2,48 – 2,41 (м, 1H), 2,24 – 2,16 (м, 1H), 2,12 – 1,98 (м, 1H), 1,94 – 1,80 (м, 2H), 1,77 – 1,62 (м, 1H).

Получение (3S,4R)-4-(дифторметокси)-N-тритил-пиперидин-3-амина (A13)



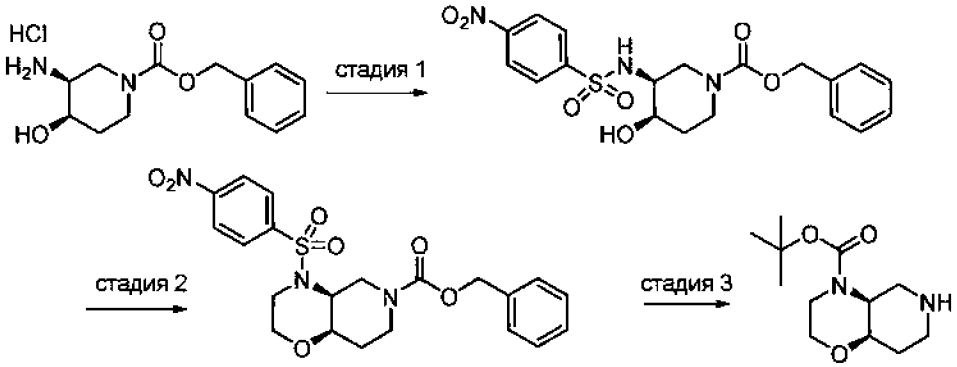
A13

Стадия 1: бензил (3S,4R)-4-гидрокси-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,0 мМоль, промежуточное соединение, описанное в синтезе **A5a**) растворяли в ДХМ (0,8 мл) и воде (0,8 мл). Добавляли [бром(дифтор)метил]-триметил-силан (0,48 мл, 3,1 мМоль), а затем ацетат калия (600 мг, 6 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем распределяли между ДХМ и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка

силикагелем позволила получить бензил (3S,4R)-4-(дифторметокси)-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 546,6 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Бензил (3S,4R)-4-(дифторметокси)-3-(тритиламино)пиперидин-1-карбоксилат (89 мг, 0,16 мМоль) растворяли в EtOAc (2 мл) и добавляли Pd/C (10% загрузка Pd) (60 мг, 0,056 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем фильтровали и концентрировали с получением (3S,4R)-4-(дифторметокси)-N-тритилпиперидин-3-амина. ЭР/МС: *m/z* 408,5 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил (4aS,8aR)-октагидро-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (A14):



A14

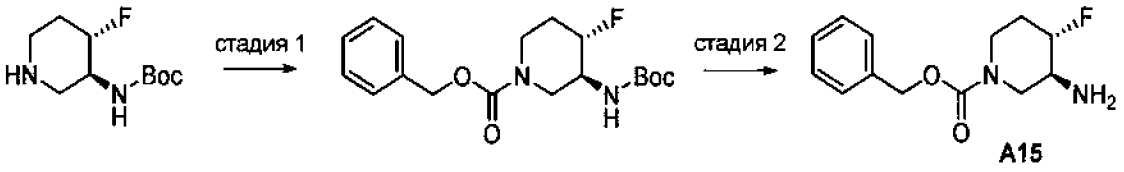
Стадия 1. К охлажденному раствору бензил (3S,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат гидрохлорида (350 мг, 1,22 мМоль) и триэтиламина (0,46 мл, 3,30 мМоль) в ДХМ (7 мл) при 0 °C добавляли 4-нитробензолсульфонилхлорид (300 мг, 1,35 мМоль). Через 5 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 30 минут реакционную смесь разводили ДХМ и водой, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (3S,4R)-4-гидрокси-3-((4-нитрофенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без очистки. ЭР/МС: *m/z* 240,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К охлажденному раствору бензил (3S,4R)-4-гидрокси-3-((4-нитрофенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (345 мг, 0.742 мМоль) в ДХМ (40 мл) при 0 °C, добавляли натрия гидрид (60,0% дисперсия, 160 мг, 4,00 мМоль). Через 5 минут добавляли (2-бромэтил)дифенилсульфония трифторметансульфонат (880 мг, 1,99 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C, медленно нагревая по мере таяния льда. После перемешивания в течение ночи добавляли триэтиламин (0,270 мл, 1,94 мМоль). Через 8 часов реакционную смесь разводили ДХМ и гасили насыщ. NH_4Cl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои

сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-65% этилацетат/гексан) с получением желаемого бензил-(4aS,8aR)-4-((4-нитрофенил)сульфонил)гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6(5H)-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 461,7 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору бензил-(4aS,8aR)-4-((4-нитрофенил)сульфонил)гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6(5H)-карбоксилата (166 мг, 0,360 мМоль) в ДМФ (3 мл) при комнатной температуре добавляли тиогликолевую кислоту (0,060 мл, 0,864 мМоль), а затем моногидрат гидроксида лития (84,5 мг, 2,01 мМоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (4 мл) и триэтиламине (0,0800 мл, 0,574 мМоль), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (118 мг, 0,541 мМоль) и 4-(диметиламино)пиридин (7,00 мг, 0,0573 мМоль). Через 2 часа повторяли описанную выше обработку водой, экстрагируя ДХМ. Объединенные органические слои промывали 1 н. HCl, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc. Добавляли Pd/C (10,0%, 77,0 мг, 0,0724 мМоль) и смесь гидрировали в атмосфере водорода. Через 1 час реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(4aS,8aR)-октагидро-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 242,9 $[M+H]^+$.

Получение бензил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (A15)



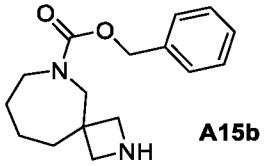
A15

Стадия 1. Триэтиламин (0,19 мл, 1,37 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[(3S,4S)-4-фтор-3-пиперидил]карбамата (250 мг, 1,15 мМоль) в тетрагидрофуране (3 мл) с последующим добавлением N-(бензилоксикабронилокси)сукцинимида (430 мг, 1,73 мМоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разводили этилацетатом и гасили насыщенным раствором хлорида аммония, дважды экстрагируя этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением

неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–40% этилацетат в гексане) с получением бензил-(3S,4S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 353,74 $[M+H]^+$.

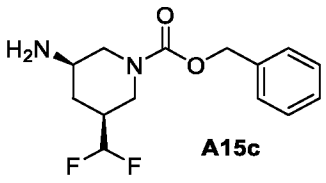
Стадия 2. Трифторуксусную кислоту (1 мл, 13,07 мМоль) добавляли к раствору бензил-(3S,4S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,57 мМоль), растворенного в дихлорметане (2 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением бензил-(3S,4S)-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,42 – 7,30 (м, 5H), 5,32 (с, 1H), 5,12 (к, J = 12,1 Гц, 2H), 4,85 (д, J = 48,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,39 (д, J = 45,7 Гц, 3H), 2,29 – 2,14 (м, 1H), 1,91 – 1,75 (м, 1H).

бензил 2,6-диазаспиро[3.6]декан-6-карбоксилат (A15b). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A15,** начиная с трет-бутил 2,9-диазаспиро[3.6]декан-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 275,07 $[M+H]^+$.



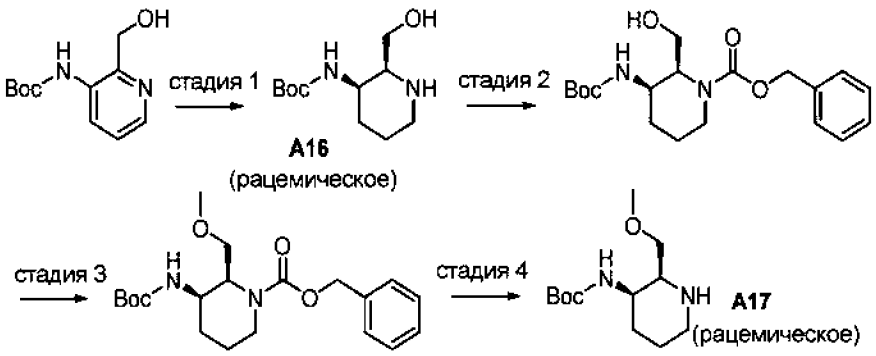
A15b

бензил (3R,5S)-3-амино-5-(дифторметил)пиперидин-1-карбоксилат (A15c). Получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A15,** начиная с **A1.45**.



A15c

<u>Получение трет-бутил ((2S,3R)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3-ил)карбамата (A16) и трет-бутил ((2S,3R)-2-(метоксиметил)пиперидин-3-ил)карбамата (A17)</u>



Стадия 1. Оксид платины(IV) (46,2 мг, 0,20 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил[2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]карбамата (135 мг, 0,60 мМоль), растворенного в AcOH (2 мл) в атмосфере азота в сосуде высокого давления. Сосуд высокого давления вакуумировали при пониженном давлении и помещали в аппарат Парра для гидрирования при 50 фунтов на квадратный дюйм на 16 часов. Затем реакционную смесь вакуумировали в атмосфере азота, фильтровали через слой силикагеля и промывали большим количеством метанола. Собранный фильтрат пропускали через основную колонку и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[2-(гидроксиметил)-3-пиперидил]карбамата (**A16**) **в** виде соли уксусной кислоты. ЭР/МС: *m/z* 231,92 $[M+H]^+$.

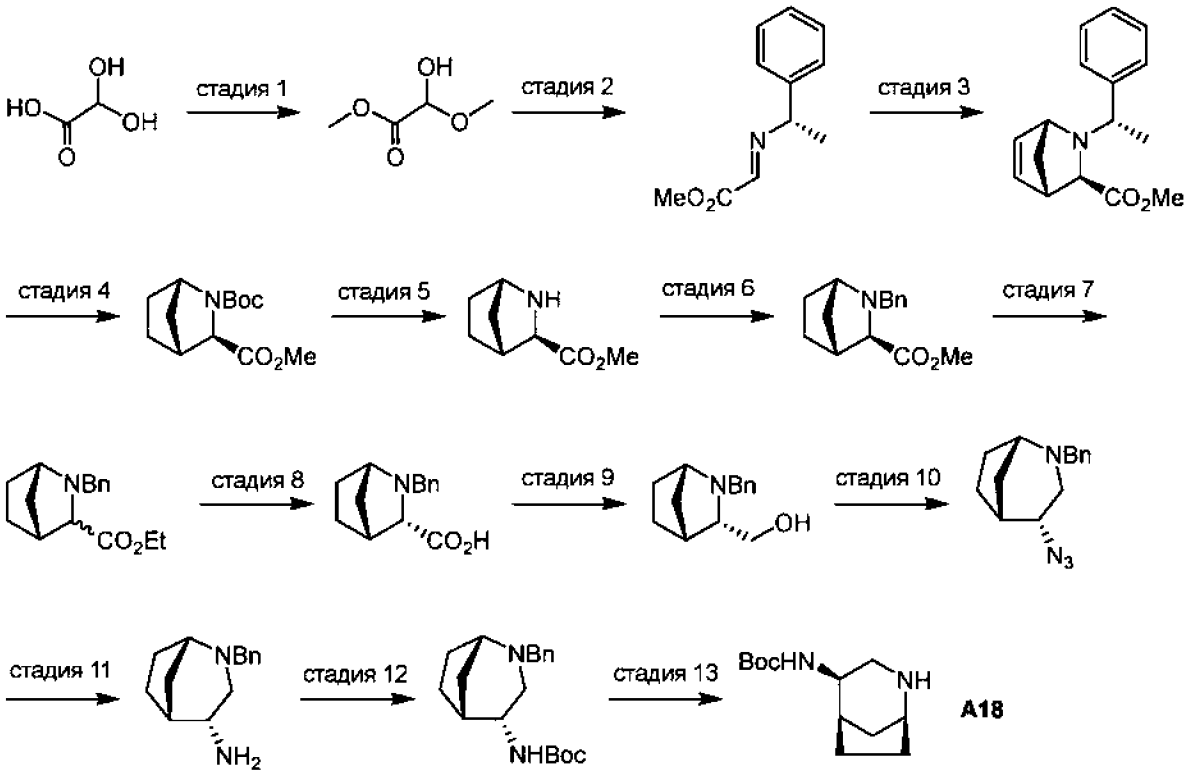
Стадия 2. Триэтиламин (0,1 мл, 0,71 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[2-(гидроксиметил)-3-пиперидил]карбамата (135,5 мг, 0,59 мМоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) с последующим добавлением N-(бензилоксикабронилокси)сукцинимида (220 мг, 0,89 мМоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили этилацетатом и гасили насыщенным раствором хлорида аммония, дважды экстрагируя этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетат в гексане) с получением бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 365,81 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Гидроксид калия (9,2 мг, 0,17 мМоль) добавляли к раствору бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,05 мМоль), растворенного в дихлорметане (0,5 мл), при перемешивании в потоке аргона (9,2 мг) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 минут. Затем по каплям добавляли диметилсульфат (10,4 мкл, 0,11 мМоль) при 0 °C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь гасили гидроксидом аммония и дважды экстрагировали дихлорметаном. Собранные

органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-60% этилацетат в гексане) с получением бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 378,69 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Палладий на угле (18,9 мг, 0,02 мМоль) добавляли к раствору бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (33,6 мг, 0,09 мМоль), растворенного в этилацетате (2 мл), и полученную реакционную смесь подвергали воздействию атмосферы водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора, промывая осадок на фильтре этилацетатом. Собранные органические слои концентрировали с получением трет-бутил-N-[2-(метоксиметил)-3-пиперидил]карбамата (19,4 мг, выход 89%) в виде смеси цис/транс-энантиомеров 3:1. ЭР/МС: *m/z* 245,93 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил ((1S,4R,5R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил)карбамата (A18)



Стадия 1. Смесь 2,2-дигидроксиуксусной кислоты (320 г, 3,48 моль) и MeOH (2,24 л) кипятили с обратным холодильником в течение 20 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до 1,4 л и разводили толуолом (1,4 л). Смесь концентрировали до 500 мл, разводили толуолом (1,4 л) и концентрировали до 800 мл. Смесь разводили толуолом до общего объема 1,2 л с получением метил-2-гидрокси-2-

метоксиацетата в виде 2,3 М раствора в толуоле (концентрацию определяли с помощью ^{1}H ЯМР). ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$) δ 4,79 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,41 (с, 3H).

Стадия 2. Раствор метил-2-гидрокси-2-метоксиацетата (2,40 л 2,3 М раствора в толуоле, 5,54 моль) барботировали N_2, а затем охлаждали до -10 °C. Добавляли (S)-1-фенилэтан-1-амин (714 мл, 5,54 моль), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 5 °C. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили толуолом (150 мл) и водой (750 мл) и энергично перемешивали в течение 10 мин. Смесь экстрагировали толуолом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением метил-(S,E)-2-((1-фенилэтил)имино)ацетата.

Стадия 3. Смесь метил(S,E)-2-((1-фенилэтил)имино)ацетата (1,04 кг, 5,46 моль) в ДМА (728 мл) барботировали N_2 и охлаждали до -10 °C. Добавляли ТФУ (403 мл, 5,46 моль), поддерживая температуру реакции ниже -5°C. Добавляли циклопентадиен (360 г, 5,46 моль), поддерживая температуру реакции ниже -5 °C. Добавляли по каплям воду (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 часов. Смесь разводили гептаном (400 мл), гасили K_2CO_3 (360 г в 2 л воды) и интенсивно перемешивали в течение 20 мин. Смесь экстрагировали гептаном. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил-(1R,3R,4S)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ 7,29 – 7,21 (м, 5H), 6,43 – 6,42 (м, 1H), 6,29 – 6,27 (м, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,04 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 2,92 – 2,91 (м, 1H), 2,22 (с, 1H), 2,11 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 1,44 – 1,41 (м, 4H).

Стадия 4. К смеси $Pd(OH)_2$ (12,0 г, 85,4 моль) в MeOH (1,1 л) добавляли метил (1R,3R,4S)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилат (110 г, 427 моль) и DIEA (111 мл, 641 моль). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 под давлением 50 фунтов на кв. дюйм при 50 °C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли Boc_2O (139 г, 641 моль). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 под давлением 15 фунтов на кв. дюйм при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали для удаления $Pd(OH)_2$. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле. Неочищенный продукт суспендировали с EtOAc при 0 °C. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 2-(трет-бутил)-3-метил-(1S,3R,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$): δ 4,34 – 4,21 (м,

1H), 3,83 – 3,71 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,65 (с, 1H), 1,92 – 1,85 (м, 1H), 1,81 – 1,59 (м, 3H), 1,55 – 1,31 (м, 10H), 1,24 – 1,15 (м, 1H).

Стадия 5. Смесь 2-(трет-бутил)-3-метил(1S,3R,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата (150 г, 0,58 моль) в растворе HCl (734 мл 4 М раствор в MeOH) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали с получением метил(1S,3R,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата.

Стадия 6. К смеси K_2CO_3 (240 г, 1,74 моль) в MeCN (1,4 л) добавляли метил (1S,3R,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилат (90 г, 0,58 моль). Смесь барботировали N_2 и охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли (бромметил)бензол (69 мл, 0,58 моль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали для удаления твердых веществ и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил(1S,3R,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата.

Стадия 7. К раствору диизопропиламина (19 мл, 0,13 моль) в ТГФ (1,38 л) при -78 °C добавляли *н*-BuLi (56,2 мл 2,5 М раствора, 0,14 моль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин, а затем нагревали до -20 °C. Добавляли раствор метил(1S,3R,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата (30 г, 0,12 моль) в ТГФ (300 мл) и полученную смесь перемешивали при -20 °C в течение 40 мин. Смесь нагревали до -5 °C и добавляли насыщ. раствор NH_4Cl (1,5 мл). Смесь перемешивали при -5 °C в течение 15 минут, затем давали ей нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали MTBE. Органический слой концентрировали и полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая смесь этил(1S,3R,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата и этил (1S,3S,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата.

Стадия 8. Эпимерную смесь этил(1S,3R,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата и этил(1S,3S,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата (20 г, 0,81 моль) в HCl (204 мл 4 М водного раствора) кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой для выделения (1S,3S,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 мгц, метанол-d_4) δ 7,58 – 7,55 (м, 2H), 7,44 – 7,43 (м, 3H), 4,56 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,10 – 3,97 (м, 2H), 3,96 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,39 – 2,36 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 3H), 1,73 (м, 1H), 1,51 (м, 1H).

Стадия 9. К суспензии гидрохлорида (1S,3S,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты (7,00 г, 26,1 мМоль) в ТГФ (130 мл) при 0 °C добавляли BH_3·DMS (12,4 мл, 131 мМоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь охлаждали до 0 °C и добавляли BH_3·DMS (3,1 мл, 33 мМоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи, а затем охлаждали до 0 °C и гасили путем медленного добавления MeOH. Смесь частично концентрировали, а затем разводили EtOAc и последовательно промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением ((1S,3S,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$) δ 7,37 – 7,28 (м, 4H), 7,25 – 7,21 (м, 1H), 3,68 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,58 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, *J* = 10,6, 3,9 Гц, 1H), 3,40 (дд, *J* = 10,6, 6,3 Гц, 1H), 3,16 – 3,08 (м, 1H), 2,84 – 2,74 (м, 1H), 2,45 – 2,35 (м, 1H), 1,84 – 1,69 (м, 2H), 1,60 – 1,40 (м, 2H), 1,40 – 1,25 (м, 2H).

Стадия 10. К раствору ((1S,3S,4R)-2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метанола (0,496 г, 2,28 мМоль) и TEA (0,56 мл, 3,99 мМоль) в ДМФ (11 мл) при -40 °C добавляли Ms_2O (0,497 г, 2,85 мМоль). Реакционную смесь перемешивали при -40 °C, и за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Через 30 мин добавляли Ms_2O (0,099 г, 0,568 мМоль). Смесь перемешивали при -40 °C в течение 25 мин. Добавляли NaN_3 (0,163 г, 2,51 мМоль) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (1S,4R,5R)-4-азидо-2-бензил-2-азабицикло[3.2.1]октана. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$) δ 7,32 – 7,21 (м, 5H), 3,67 (ддд, *J* = 10,7, 5,8, 2,9 Гц, 1H), 3,50 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,43 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,14 – 3,07 (м, 1H), 2,82 (дд, *J* = 11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,42 – 2,35 (м, 1H), 2,00 (т, *J* = 10,9 Гц, 1H), 1,79 – 1,32 (м, 6H).

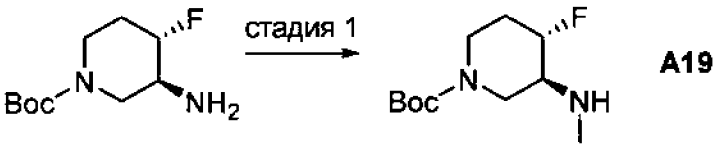
Стадия 11. К LAH (16,8 мл 2 М раствора в ТГФ, 33,5 мМоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °C медленно добавляли раствор (1S,4R,5R)-4-азидо-2-бензил-2-азабицикло[3.2.1]октан (4,64 г, 19,1 мМоль) в ТГФ (25 мл). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0 °C и гасили медленным добавлением воды (1,3 мл), затем NaOH (1,3 мл водного раствора 15 масс./об.%) и другой порции воды (3,8 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали

в течение 15 минут, после чего сушили (Mg_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением (1S,4R,5R)-2-бензил-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-амина. ЭР/МС: *m/z* 217,2 $[M+H]^+$.

Стадия 12. К раствору (1S,4R,5R)-2-бензил-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-амина (3,75 г, 17,3 мМоль) в ДХМ (115 мл) добавляли TEA (3,0 мл, 22 мМоль), затем Boc_2O (4,16 г, 19,1 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разводили ДХМ и водой. Водный слой экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил((1S,4R,5R)-2-бензил-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 317,2 $[M+H]^+$.

Стадия 13. Раствор трет-бутил-((1S,4R,5R)-2-бензил-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил)карбамата (0,578 г, 1,83 мМоль) в MeOH (12 мл) барботировали N_2. Добавляли Pd/C (0,116 г 10% Pd/C) и смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи. Смесь фильтровали для удаления Pd/C и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил((1S,4R,5R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, $CDCl_3$) δ 4,46 – 4,33 (м, 1H), 3,66 – 3,52 (м, 1H), 3,43 – 3,35 (м, 1H), 3,06 (дд, *J* = 12,8, 5,7 Гц, 1H), 2,44 (дд, *J* = 12,8, 11,0 Гц, 1H), 2,39 – 2,31 (м, 1H), 1,85 – 1,70 (м, 1H), 1,67 – 1,51 (м, 5H), 1,44 (с, 9H).

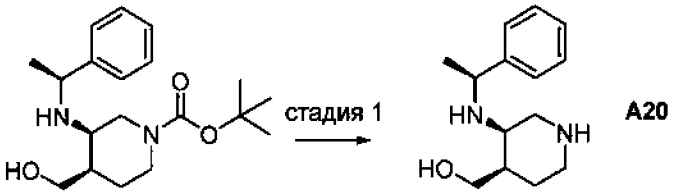
<u>Получение бензил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (A19)</u>



A19

Стадия 1. трет-бутил (3S,4S)-3-амино-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,46 мМоль) растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли водный формальдегид (34 мкл, 0,46 мМоль), а затем молекулярные сита 4A (325 меш, 50 мг). Смесь перемешивали в течение двух дней, затем обрабатывали боргидридом натрия (35 мг, 0,92 мМоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердых веществ и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворяли в воде и экстрагировали 3 раза в EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(3S,4S)-4-фтор-3-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЭР/МС: *m/z* 233,1 $[M+H]^+$.

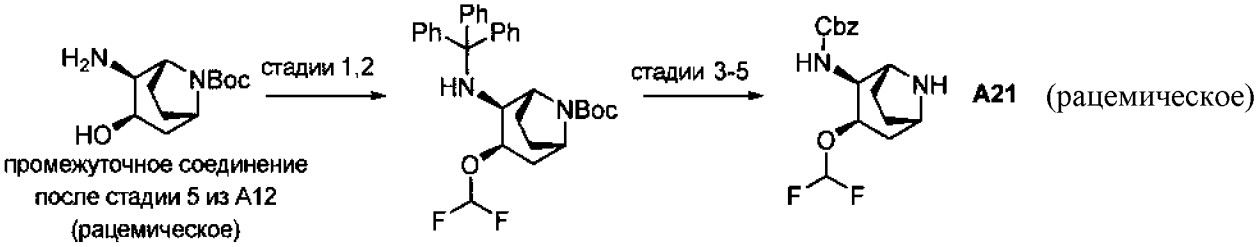
Получение ((3R,4R)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)пиперидин-4-ил)метанола (A20)



Синтез трет-бутил (3R,4R)-4-(гидроксиметил)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата описан в J. Med. Chem. 2006, 49, 7843-7853.

Стадия 1. трет-бутил (3R,4R)-4-(гидроксиметил)-3-(((S)-1-фенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат растворяли в ДХМ и обрабатывали ТФУ (25 экв.) при температуре окружающей среды. После израсходования исходного материала реакционную смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки. ЭР/МС: *m/z* 235,2 $[M+H]^+$.

бензил рац-((1R,2S,3R,5S)-3-(дифторметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат (A21):



Стадия 1. трет-бутил рац-(1R,2S,3R,5S)-3-гидрокси-2-(тритиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для второй части стадии 2 **A5a**. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 7,53 (д, J = 7,8 Гц, 6H), 7,33 – 7,26 (м, 6H), 7,25 – 7,16 (м, 3H), 4,73 (шир. с, 1H), 4,11 (шир. с, 1H), 3,79 (шир. с, 1H), 3,27 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 2,58 (шир. с, 1H), 2,48 – 2,33 (м, 1H), 2,01 (шир. с, 1H), 1,98 – 1,66 (м, 2H), 1,64 – 1,23 (м, 3H), 1,12 (с, 9H).

Стадия 2. Бром(дифтор)метил]-триметилсилан (1,26 г, 62 мМоль) добавляли к хорошо перемешиваемой смеси трет-бутил-рац-(1R,2S,3R,5S)-3-гидрокси-2-(тритиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 2,06 мМоль) и ацетата калия (1,22 г, 12,4 мМоль) в смеси ДХМ/вода (1:1, мл) во флаконе для микроволнового реактора. Полученную смесь энергично перемешивали в течение 12 часов перед обработкой (ДХМ/$NaHCO_3$). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, выпаривали досуха, неочищенный материал повторно подвергали реакционным условиям, затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0–

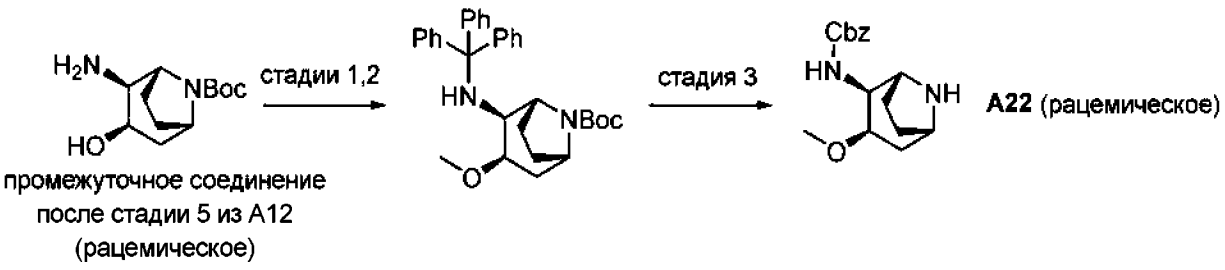
15%) с получением рац-трет-бутил (1R,2S,3R,5S)-3-(дифторметокси)-2-(тритиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Стадия 3. трет-бутил рац-(1R,2S,3R,5S)-3-(дифторметокси)-2-(тритиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (390 мг, 0,73 мМоль) растворяли в диэтиловом эфире (3 мл) и добавляли HCl в диоксане (4 н., 1,2 мл). За ходом реакции следили с помощью ЖХМС, и по завершении избыток HCl удаляли потоком азота. К смеси добавляли диоксид кремния и после выпаривания досуха остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/EtOAc, 1% TEA, 0-75%) с получением рац-трет-бутил (1R,2S,3R,5S)-2-амино-3-(дифторметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 6,72 (т, J = 78,2 Гц, 0,5H), 6,72 (т, J = 73,3 Гц, 0,5H), 4,48 (шир. с, 1H), 4,09 (шир. с, 3H), 2,23 – 2,09 (м, 2H), 2,07 – 1,95 (м, 1H), 1,94 – 1,68 (м, 6H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 4. CBz-ONSU (485 мг, 1,95 мМоль) добавляли к раствору рац-трет-бутил-(1R,2S,3R,5S)-2-амино-3-(дифторметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (190 мг, 0,65 мМоль) и триэтиламина (363 мкл, 2,6 мМоль) в ДХМ (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 дней при комнатной температуре, затем выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением рац-трет-бутил-(1R,2S,3R,5S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(дифторметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Стадия 5. HCl в диоксане (4 н., 0,5 мл) добавляли к раствору рац-трет-бутил-(1R,2S,3R,5S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(дифторметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (111 мг, 0,26 мМоль) в ДХМ (2 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи, после чего анализ методом ЖХМС показал, что весь исходный материал был израсходован. Выпаривание досуха позволяет получить хлористоводородную соль рац-бензил((1R,2S,3R,5S)-3-(дифторметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,48 – 7,32 (м, 4H), 6,20 (т, J = 74,3 Гц, 1H), 5,14 (шир. с, 1H), 4,55 – 4,48 (м, 1H), 4,24 (шир. с, 1H), 4,14 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,08 (шир. с, 1H), 3,12 – 3,01 (м, 1H), 2,03 – 1,57 (м, 8H).

бензил рац-((1R,2S,3R,5S)-3-метокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат (A22):

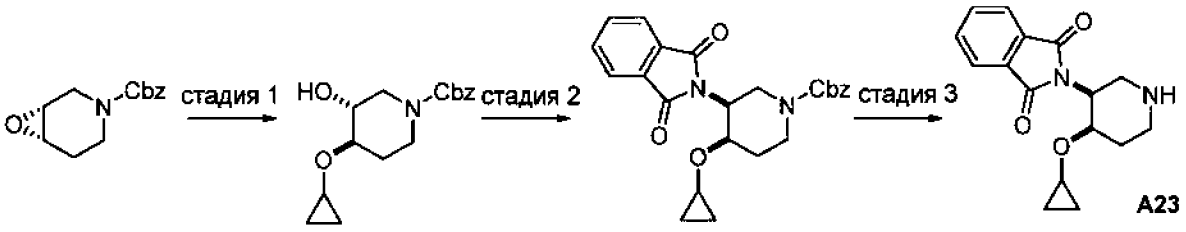


Стадия 1. трет-бутил рац-(1R,2S,3R,5S)-3-гидрокси-2-(тритиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для второй части стадии 2 **A5a**. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 7,53 (д, J = 7,8 Гц, 6H), 7,33 – 7,26 (м, 6H), 7,25 – 7,16 (м, 3H), 4,73 (шир. с, 1H), 4,11 (шир. с, 1H), 3,79 (шир. с, 1H), 3,27 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 2,58 (шир. с, 1H), 2,48 – 2,33 (м, 1H), 2,01 (шир. с, 1H), 1,98 – 1,66 (м, 2H), 1,64 – 1,23 (м, 3H), 1,12 (с, 9H).

Стадия 2. трет-бутил рац-(1R,2S,3R,5S)-3-метокси-2-(тритиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для второй части стадии 3 **A5a**. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 7,53 (д, J = 7,8 Гц, 6H), 7,36 – 7,27 (м, 6H), 7,23 – 7,17 (м, 3H), 4,17 (шир. с, 1H), 3,82 (с, 1H), 3,05 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,71 (с, 1H), 2,21 (шир. с, 1H), 1,95 – 1,58 (м, 4H), 1,33 (шир. с, 2H), 1,15 (с, 9H).

Стадия 3. бензил рац-((1R,2S,3R,5S)-3-метокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для второй части стадий 3-5 **A21**. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,48 – 7,33 (м, 5H), 5,68 (шир. с, 1H), 5,27 – 5,04 (м, 2H), 4,16 (шир. с, 2H), 3,94 (шир. с, 1H), 3,50 (шир. с, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,11 – 1,69 (м, 6H), 1,36 (шир. с, 2H). ЭР/МС: m/z 291,12 $[M+H]^+$.

рац-2-((3S,4R)-4-циклопропоксипиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (A23):



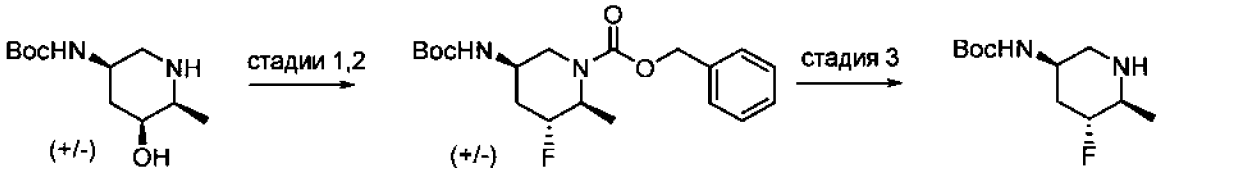
Стадия 1. К смеси бензил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (1,0 г, 4,3 мМоль) и циклопропанола (2,0 г, 34 мМоль) добавляли трифлат эрбия(III) (130 мг, 0,21 мМоль). Через 5 часов реакционную смесь выливали в воду и 3 раза экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и адсорбировали на Isolute. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с обнаружением с помощью ELS позволила получить два региоизомера.

с помощью ЯМР было определено, что преобладающий изомер, элюирующийся первым, представляет собой бензил-рац-(3R,4R)-4-(циклопропокси)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, ЭР/МС: *m/z* 292,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,41 – 7,26 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,15 (ддд, *J* = 11,8, 4,8, 2,5 Гц, 1H), 4,09 – 3,86 (м, 1H), 3,61 – 3,44 (м, 1H), 3,44 – 3,33 (м, 2H), 3,10 – 2,83 (м, 2H), 2,37 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 1,54 – 1,40 (м, 1H), 0,68 – 0,41 (м, 4H).

Стадия 2. Суспензию бензил-рац-(3R,4R)-4-(циклопропокси)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, фталимида (121 мг, 0,82 мМоль) и трифенилфосфина (216 мг, 0,82 мМоль) в ТГФ (3 мл) охлаждали до 0 °C в атмосфере N_2. Добавляли по каплям ди-трет-бутилазодикарбоксилат (190 мг, 0,82 мМоль) и реакционной смеси давали возможность достичь температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Смесь адсорбировали на Isolute и дважды очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с обнаружением с помощью ELS с получением бензил-рац-(3S,4R)-4-(циклопропокси)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЭР/МС: *m/z* 421,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Бензил-рац-(3S,4R)-4-(циклопропокси)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат подвергали воздействию условий, сходных со стадией 4 **A17**, с получением рац-2-((3S,4R)-4-циклопропоксипиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона. ЭР/МС: *m/z* 287,2 $[M+H]^+$.

<u>Получение рац-трет-бутил ((3R,5R,6S)-5-фтор-6-метилпиперидин-3-ил)карбамата (A24)</u>



A24 (рацемическое)

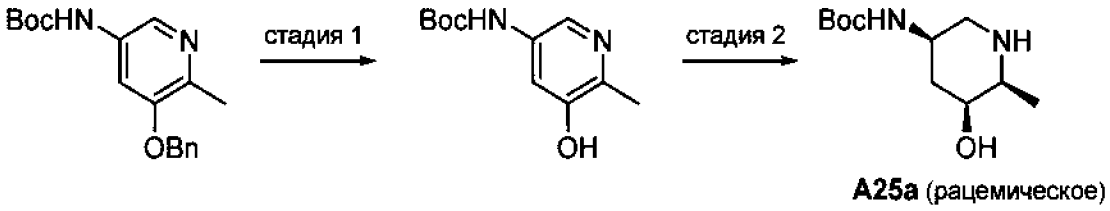
Стадия 1. Соль уксусной кислоты трет-бутил-рац-((3R,5S,6S)-5-гидрокси-6-метилпиперидин-3-ил)карбамата (289 мг, 0,825 мМоль) растворяли в ТГФ (2,3 мл) и реакционную смесь охлаждали до нуля градусов. Добавляли триэтиламин (0,920 мл, 6,60 мМоль) и N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (0,247 г, 0,990 мМоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разводили водой и ДХМ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщ. $NaHCO_3$

(водн.), солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил рац-(2S,3S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 364,8 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К охлажденному раствору бензил-рац-(2S,3S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,412 мМоль) в ДХМ (7,5 мл) при -78 градусах по каплям добавляли DAST (0,14 мл, 1,03 мМоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи, разводили ДХМ и медленно переносили с помощью пластиковой пипетки в охлажденному раствору насыщ. $NaHCO_3$ (водн.). Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил рац-(2S,3R,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фтор-2-метилпиперидин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 366,7 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Смесь бензил рац-(2S,3R,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фтор-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (168 мг, 0,458 мМоль) и палладия на угле (10%, 168 мг, 0,158 мМоль) в этилацетате (5,6 мл) гидрировали в атмосфере водорода. Через 45 минут реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил рац-((3R,5R,6S)-5-фтор-6-метилпиперидин-3-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 232,9 $[M+H]^+$.

<u>Получение трет-бутил рац-((3R,5S,6S)-5-гидрокси-6-метилпиперидин-3-ил)карбамата (A25a)</u>



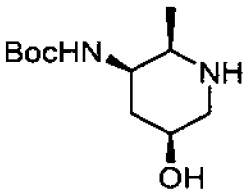
A25a (рацемическое)

Стадия 1. Смесь трет-бутил N-(5-бензилокси-6-метил-3-пиридил)карбамата (262 мг, 0,833 мМоль) и палладия на угле (10%, 222 мг, 0.208 мМоль) in EtOH (5 мл) гидрировали в атмосфере водорода. Через 17 часа реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 224,8 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Смесь трет-бутил-N-(5-бензилокси-6-метил-3-пиридил)карбамата (185 мг, 0,825 мМоль) и Rh на оксиде алюминия (5%, 124 мг, 0,0602 мМоль) гидрировали

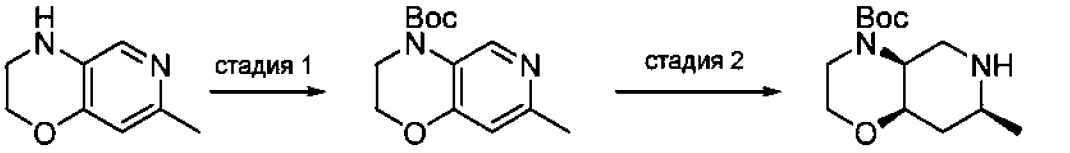
в аппарате Парра при 50 фунтов на кв. дюйм в течение 6 часов. Реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением рац-трет-бутил ((3R,5S,6S)-5-гидрокси-6-метилпиперидин-3-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 230,9 $[M+H]^+$.

трет-бутил рац-((2R,3R,5S)-5-гидрокси-2-метилпиперидин-3-ил)карбамат. Получено как показано в методике получения рац-трет-бутил ((3R,5S,6S)-5-гидрокси-6-метилпиперидин-3-ил)карбамата с использованием трет-бутил (5-(бензилокси)-2-метилпиридин-3-ил)карбамата на стадии 1 вместо трет-бутил N-(5-бензилокси-6-метил-3-пиридил)карбамата



A25b (рацемическое)

Получение рац-трет-бутил (4aS,7S,8aR)-7-метилоктагидро-4H-пиридо [4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (A26)



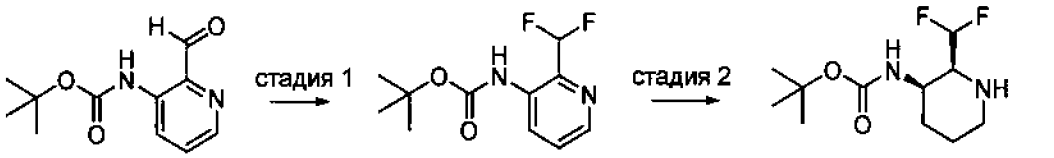
A26 (рацемическое)

Стадия 1. 7-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо [4,3-b][1,4]оксазин (190 мг, 1,27 мМоль) растворяли в ДХМ (4,3 мл) и DMAP (170 мг, 1,39 мМоль) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (552 мг, 2,53 мМоль) и триэтиламин (0,35 мл, 2,53 мМоль). Через 24 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (45-100% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил 7-метил-2,3-дигидро-4H-пиридо [4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 250,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Смесь трет-бутил 7-метил-2,3-дигидро-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилат (190 мг, 0,76 мМоль) и Rh на оксиде алюминия (5%, 114 мг, 0,056 мМоль) гидрировали в аппарате Парра при давлении 50 фунтов на кв. дюйм в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество Rh на оксиде алюминия (5%, 114 мг, 0,056 мМоль) и реакционную смесь гидрировали в аппарате Парра при давлении 50 фунтов на кв. дюйм в течение 26 часов. Реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении

с получением рац-трет-бутил (4aS,7S,8aR)-7-метилоктагидро-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 250,9 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил рац-((2S,3R)-2-(дифторметил)пиперидин-3-ил)карбамата (A27)



A27 (рацемическое)

Стадия 1. трет-бутил N-(2-формил-3-пиридил)карбамат (500 мг, 2,25 мМоль) растворяли в ДХМ (3 мл) в полипропиленовом флаконе и раствор охлаждали на ледяной бане. Добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,05 мл, 7,95 мМоль) и полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 5,5 ч реакционную смесь гасили добавлением к перемешиваемой смеси насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Реакционную смесь разводили ДХМ и фазы разделяли. Очистка силикагелем позволила получить трет-бутил N-[2-(дифторметил)-3-пиридил]карбамат. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,17 (с, 1H), 8,47 (дд, J = 4,5, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,59 – 7,51 (м, 1H), 7,10 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2. трет-бутил N-[2-(дифторметил)-3-пиридил]карбамат (291 мг, 1,2 мМоль) растворяли в уксусной кислоте (1,5 мл), и добавляли 5% Rh на оксиде алюминия (125 мг, 0,061 мМоль)). Реакционный сосуд встряхивали в атмосфере H_2 (55 фунтов на кв. дюйм) в течение 15 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и полученный остаток распределяли между EtOAc и 5% водным Na_2CO_3. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЕА/гексан) с получением трет-бутил-рац-((2S,3R)-2-(дифторметил)пиперидин-3-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 250,86 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 6,67 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,73 (тд, *J* = 56,0, 5,5 Гц, 1H), 3,77 – 3,70 (м, 1H), 2,94 – 2,84 (м, 2H), 2,48 – 2,40 (м, 1H), 2,27 (с, 1H), 1,72 – 1,63 (м, 1H), 1,58 – 1,48 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,34 – 1,26 (м, 1H).

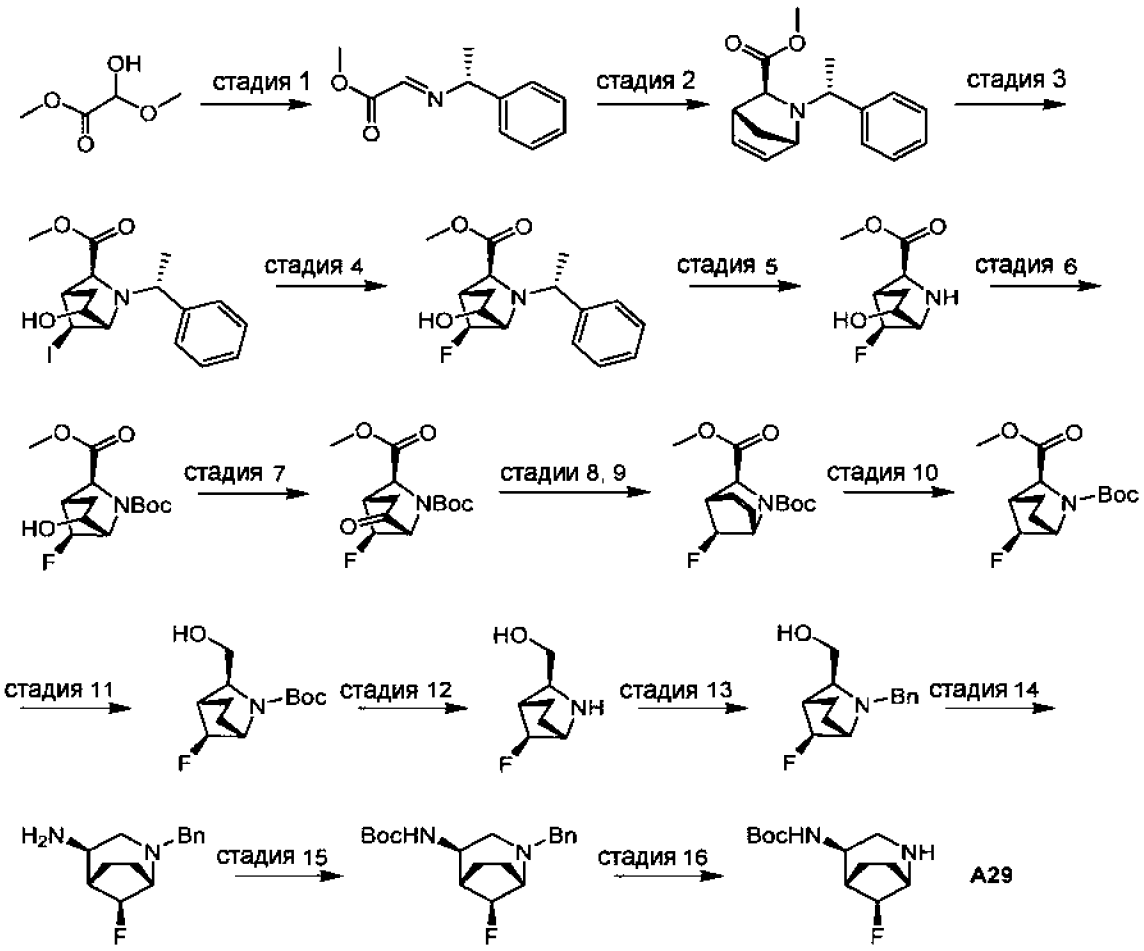
Получение трет-бутил рац-((1R,4R,5R)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)карбамата (A28)



A28 (рацемическое)

Стадия 1. К раствору N-бензил-рац-5-(трет-бутоксикарбониламино)-2-азабицикло[2.1.1]гексан (синтезирован в соответствии с *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8232; 0,050 г, 0,173 мМоль) в EtOH (3.4 мл) добавляли Pd/C (0,010 г 10% Pd на C, влажный). Смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением 1 атм H_2 (шарик) в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного трет-бутил рац-((1R,4R,5R)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 199,1 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил ((1S,4R,5S,8S)-8-фтор-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил)карбамата (A29)



Стадия 1. К (1R)-1-фенилэтан-1-амин (2 кг, 16,5 моль) в ДХМ (25 л) добавляли метил 2-гидрокси-2-метоксиацетат (1,98 кг, 16,5 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего ее концентрировали в вакууме с получением неочищенного метил-(R,E)-2-((1-фенилэтил)имино)ацетата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,74 (с, 1H), 7,35-7,26 (м, 5H), 4,61 (к, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,62 (д, *J* = 9,2 Гц, 3H).

Стадия 2. К метил (R,E)-2-((1-фенилэтил)имино)ацетату (2,7 кг, 14,1 моль) в ДХМ (27 л) при -78 °C по каплям добавляли ТФУ (1,08 л, 14,1 моль). Затем по каплям добавляли $BF_3 \cdot OEt_2$ (1,84 л, 14,9 моль) с последующим добавлением циклопента-1,3-диен (1,1 кг, 16,8 моль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 3 часов. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, после чего гасили путем добавления раствора Na_2CO_3 (водн.). Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного метил (1S,3S,4R)-2-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилата.

Стадия 3. К раствору метил 2-[(1R)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилата (60 г, 230 мМоль) в ДМСО (300 мл) и воде (50 мл) при комнатной температуре порциями добавляли NIS (55,1 г, 245 мМоль) в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили EtOAc и гасили путем добавления водного раствора бикарбоната натрия. Органический слой последовательно промывали 10% раствором $Na_2S_2O_3$ и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил (1S,3S,4S,6R,7S)-6-гидрокси-7-иод-2-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 402,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,26 (м, 5H), 4,21 (с, 1H), 3,81 – 3,71 (м, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,33 (с, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,14 (дд, *J* = 14,2, 7,7 Гц, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,92 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 1,43 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

Стадия 4. К раствору метил (1S,3S,4S,6R,7S)-6-гидрокси-7-иод-2-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилат (150 г, 374 мМоль) в MeCN (1.5 L) добавляли TBAF (147 г, 561 мМоль). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток разводили EtOAc и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат разводили водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил(1S,3S,4S,6R,7S)-7-фтор-6-гидрокси-2-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 294,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5. К раствору метил (1S,3S,4S,6R,7S)-7-фтор-6-гидрокси-2-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилат (50 г, 170 мМоль) в EtOH (300 мл) добавляли HCl (60 мл 4 М раствора в диоксане). Смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 5 мин перед концентрированием. Остаток растворяли в EtOH (350 мл) и Pd/C добавляли (50 г 10% Pd/C). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали с получением метил (1S,3S,4S,6R,7S)-7-фтор-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата в виде хлористоводородной соли. ЭР/МС: *m/z* 190,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 5,46 (д, *J* = 52,5 Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,05 (с, 1H), 2,05 (д, *J* = 10,5 Гц, 2H).

Стадия 6. К раствору метил (1S,3S,4S,6R,7S)-7-фтор-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата гидрохлорида (43 г, 190 мМоль) в ТГФ (500 мл) добавляли DIEA (146 мл, 843 мМоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (73,6 г, 341 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(трет-бутил)-3-метил-(1S,3S,4S,6R,7S)-7-фтор-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 233,9 $[M+H\text{-}tBu]^+$.

Стадия 7. К раствору 2-(трет-бутил) 3-метил (1S,3S,4S,6R,7S)-7-фтор-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилат (50 г, 173 мМоль) в ДХМ (500 мл) при 0 °C порциями добавляли DMP (88 г, 208 мМоль) в течение 30 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего гасили путем добавления раствора насыщ. $Na_2S_2O_3$ (водн.) и раствора насыщ. $NaHCO_3$ (водн.). Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(трет-бутил) 3-метил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-6-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 231,8 $[M+H\text{-}tBu]^+$.

Стадия 8. К раствору 2-(трет-бутил) 3-метил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-6-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата (40 г, 139 мМоль) в ТГФ (400 мл) при -78 °C по каплям добавляли KHMDS (209 мл 1 М раствора в ТГФ, 209 мМоль). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор N-(5-хлор-2-пиридил)бис(трифторметансульфонимида) (82 г, 209 мМоль) в ТГФ (200 мл) в течение 30 мин. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь разводили EtOAc и гасили путем добавления раствора насыщ. NH_4Cl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(трет-бутил)-3-метил-(1S,3S,4S,7S)-7-фтор-6-

(((трифторметил)сульфонил)окси)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 363,8 $[M+H\text{-}tBu]^+$.

Стадия 9. К раствору 2-(трет-бутил) 3-метил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоксилата (35 г, 83 мМоль) в ДМФ (150 мл) добавляли TEA (38 мл, 275 мМоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,45 г, 3.3 мМоль) и муравьиную кислоту (6,6 мл, 176 мМоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества удаляли фильтрацией. Фильтрат разводили водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(трет-бутил) 3-метил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоксилата. ^{1} H-NMR (300 мгц, $CDCl_3$): δ 6,54 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,65--4,95 (м, 2H), 4,31 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,46 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 1,26 (д, J = 16,7 Гц, 9H).

Стадия 10. К смеси 2-(трет-бутил) 3-метил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоксилата (8,41 г, 31,0 мМоль) в EtOH (100 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (1,09 г 20% $Pd(OH)_2/C$). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1 ч, затем разводили ДХМ и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного 2-(трет-бутил) 3-метил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 218,1 $[M+H\text{-}tBu]^+$.

Стадия 11. К 2-(трет-бутил) 3-метил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилату (6.47 г, 23,7 мМоль) в MeTHF (25 мл) при 0 °C добавляли LAH (35,5 мл 1 М раствора в ТГФ, 35,5 мМоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем осторожно гасили водой (1,4 мл), а затем NaOH (1,4 мл 15% NaOH) и дополнительным количеством воды (4,5 мл). Реакционную смесь разводили эфиром, нагревали до комнатной температуры, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 190,1 $[M+H\text{-}tBu]^+$.

Стадия 12. К раствору трет-бутил (1S,3S,4S,7S)-7-фтор-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (0,510 г, 2.08 мМоль) в ДХМ (15 мл) добавляли раствор HCl (10,4 мл 4 М HCl в диоксане, 41,6 мМоль). Смесь насыщали при комнатной температуре в течение 48 часов, а затем концентрировали с получением неочищенного ((1S,3S,4S,7S)-7-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метанола, который сразу использовали. ЭР/МС: *m/z* 146,1 $[M+H]^+$.

Стадия 13. К неочищенному ((1S,3S,4S,7S)-7-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метанолу (около 2,08 мМоль) в MeCN (20 мл) при 0 °C добавляли K_2CO_3 (0,863 г, 6,24 мМоль), а затем BnBr (0,27 мл, 2,3 мМоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением ((1S,3S,4S,7S)-2-бензил-7-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,35 – 7,22 (м, 5H), 5,03 (дт, *J* = 57,4, 2,1 Гц, 1H), 3,76 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,67 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,46 (ддд, *J* = 10,8, 4,3, 1,3 Гц, 1H), 3,40 (ддд, *J* = 10,8, 6,4, 1,2 Гц, 1H), 3,10 – 3,02 (м, 1H), 3,02 – 2,94 (м, 1H), 2,52 – 2,45 (м, 1H), 1,92 – 1,78 (м, 2H), 1,78 – 1,65 (м, 1H), 1,60 – 1,48 (м, 1H). ЭР/МС: *m/z* 236,1 $[M+H]^+$.

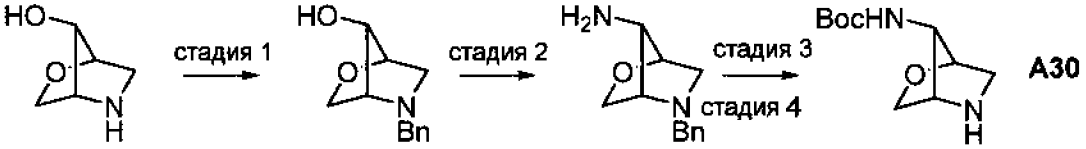
Стадия 14. К смеси ((1S,3S,4S,7S)-2-бензил-7-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил)метанола (0,113 г, 0,480 мМоль) и TEA (0,13 мл, 0,96 мМоль) в MeCN (2,4 мл) при 0 °C порциями добавляли Ms_2O (0,134 г, 0,786 мМоль) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин, затем добавляли раствор аммиака (3,4 мл 7 M NH_3 в MeOH, 24 мМоль). Смесь перемешивали при 75 °C в течение 20 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного (1S,4R,5S,8S)-2-бензил-8-фтор-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-амина, который сразу использовали. ЭР/МС: *m/z* 235,1 $[M+H]^+$.

Стадия 15. К раствору (1S,4R,5S,8S)-2-бензил-8-фтор-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-амина (около 0,480 мМоль) и TEA (0,08 мл, 0,60 мМоль) в ДХМ (1,6 мл) добавляли Boc_2O (0,116 г, 0,530 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разводили ДХМ и последовательно промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-((1S,4R,5S,8S)-2-бензил-8-фтор-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 7,36 – 7,19 (м, 5H), 4,66 (д, *J* = 53,3 Гц, 1H), 4,49 – 4,33 (м, 1H), 3,90 – 3,73 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,30 – 3,20 (м, 1H), 2,76 (ддд, *J* = 11,2, 5,7, 3,4 Гц, 1H), 2,57 (дд, *J* = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 1,84 – 1,58 (м, 4H), 1,48 – 1,34 (м, 10H). ЭР/МС: *m/z* 335,2 $[M+H]^+$.

Стадия 16. К раствору трет-бутил-((1S,4R,5S,8S)-2-бензил-8-фтор-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил)карбамата (0,099 г, 0,287 мМоль) в EtOH (3,0 мл) добавляли Pd/C (0,020 г 10% Pd на C, влажный). Смесь перемешивали при давлении 1 атм H_2 (шарик) в течение 72 часов, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением

неочищенного трет-бутил((1S,4R,5S,8S)-8-фтор-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 245,1 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил ((1R,4S,7S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (A30)



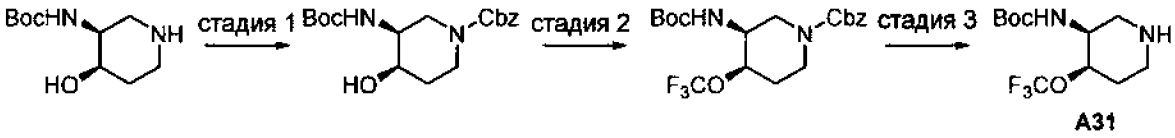
Стадия 1. (1R,4R,7S)-5-бензил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ол (1R,4R,7S)-5-бензил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ол. Раствор (1R,4R,7S)-5-бензил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ола HCl (380 мг, 2,5 мМоль), бензальдегида (0,35 мл, 3,5 мМоль), уксусной кислоты (1,4 мл, 25 мМоль) в 1,2-дихлорэтане (22 мл) перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,1 г, 5 мМоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия и трижды промывали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc, с получением бесцветного масла (350 мг, 68%). ЭР/МС: m/z 206,10 [M+H]+.

Стадия 2. (1R,4S,7S)-5-бензил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин. К раствору (1R,4R,7S)-5-бензил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ола (55 мг, 0,27 мМоль) и триэтиламина (75 □л, 0,54 мМоль) в ДХМ (2,7 мл) при 0 °C добавляли ангидрид метансульфоновой кислоты (58 мг, 0,34 мМоль). Раствор перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. К этому раствору добавляли 7 н. раствор аммиака в MeOH (0,77 мл, 5,4 мМоль). Раствор перемешивали в закрытом сосуде при 60 °C в течение 18 часов, а затем концентрировали. ЭР/МС: m/z 204,99 [M+H]+.

Стадия 3. трет-бутил ((1R,4S,7S)-5-бензил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 3 **A7,** с использованием (1R,4S,7S)-5-бензил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амина. ЭР/МС: m/z 305,06 [M+H]+.

Стадия 4. трет-бутил ((1R,4S,7S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат **(A30)** получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 7 **A8,** с использованием трет-бутил ((1R,4S,7S)-5-бензил-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата. ЭР/МС: m/z 215,10 [M+H]+.

Получение трет-бутил ((3S,4R)-4-(трифторметокси)пиперидин-3-ил)карбамата (A31)



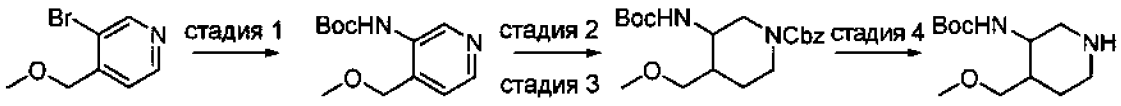
A31

Стадия 1. бензил-(3S,4R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **A24,** с использованием **A1.26**. ЭР/МС: *m/z* 250,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2. В реакционную пробирку, снабженную мешалкой, в атмосфере аргона последовательно добавляли AgOTf (385,4 мг, 1,5 мМоль, 3,0 экв.), Selectfluor (265,7 мг, 0,75 мМоль, 1,5 экв.), KF (116,2 мг, 2,0 мМоль, 4,0 экв.), бензил (3S, 4R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (0,5 мМоль, 1,0 экв.). Затем в атмосфере Ar последовательно добавляли этилацетат (2,5 мл), 2-фторпиридин (145,5 мг, 1,5 мМоль, 3,0 экв.) и CF_3TMS (213,3 мг, 1,5 мМоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой диоксида кремния (элюировали этилацетатом). Фильтрат концентрировали и продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ЭР/МС: *m/z* 419,65 $[M+H]^+$.

Стадия 3. трет-бутил((3S,4R)-4-(трифторметокси)пиперидин-3-ил)карбамат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 3 **A24,** с использованием **A1.26**. ЭР/МС: *m/z* 285,8 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил (4-(метоксиметил)пиперидин-3-ил)карбамата (A32)



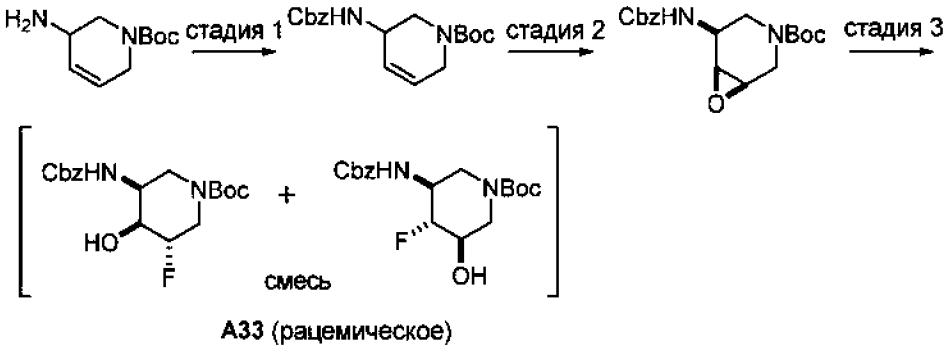
A32 (смесь изомеров)

Стадия 1. 3-бром-4-(метоксиметил)пиридин (200 мг, 0,99 мМоль) объединяли с трет-бутилкарбаматом (139 мг, 1,2 мМоль), XantPhos Pd G3 (94 мг, 0,10 мМоль) и карбонатом цезия (484 мг, 1,5 мМоль) в диоксане (5 мл). Смесь дегазировали в атмосфере N_2, закрывали крышкой и нагревали до 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали, адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане) с получением трет-бутил-N-[4-(метоксиметил)-3-пиридил]карбамат в виде масла янтарного цвета. ЭР/МС: *m/z* 238,9 $[M+H]^+$.

Стадии 2-3. Бензил 3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии со стадиями 1-2 **A16** с использованием трет-бутил N-[4-(метоксиметил)-3-пиридил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 378,7 $[M+H]^+$.

Стадия 4. трет-бутил N-[4-(метоксиметил)-3-пиперидил]карбамат получали в соответствии со стадией 4 **A16** с использованием бензил 3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата и добавлением HOAc в реакционную смесь. ЭР/МС: *m/z* 244,9 $[M+H]^+$.

Получение трет-бутил рац-(3S,4S,5S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил рац-(3S,4R,5R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (A33)



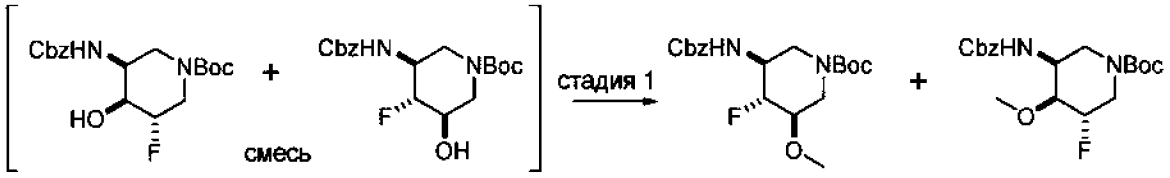
A33 (рацемическое)

Стадия 1. трет-бутил 3-амино-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (5,0 г, 25 мМоль) растворяли в ДХМ (100 мл) и обрабатывали триэтиламином (10,6 мл, 76 мМоль), затем CbzOSu (6,6 г, 27 мМоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов, затем разводили водой и HCl (1M водным, 50 мл, 50 мМоль). Смесь экстрагировали ДХМ, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-3-(бензилоксикарбониламино)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 355,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 2. mCPBA (7,1 г, 29 мМоль) добавляли к суспензии трет-бутил 3-(бензилоксикарбониламино)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4.8 г, 14 мМоль) и $NaHCO_3$ (2,4 г, 29 мМоль) в ДХМ (120 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Реакцию гасили водн. Na_2SO_3 и $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-рац-(1R,5S,6S)-5-(бензилоксикарбониламино)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат, ЭР/МС: *m/z* 371,1 $[M+Na]^+$.

Стадия 3. трет-бутил-рац-(1R,5S,6S)-5-(бензилоксикарбониламино)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (800 мг, 2,3 мМоль) и Et_3N-3HF (3,0 мл, 18 мМоль) смешивали с ТГФ (2 мл) в колбе под давлением, которую герметично закрывали и нагревали при 130 °C в течение 16 часов. Охлажденную реакционную смесь гасили водн. $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали в ДХМ. Объединенные экстракты адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с использованием обнаружения с помощью ELS. Продукт был выделен в виде смеси изомеров: трет-бутил rel-(3S,4S,5S)-3-(бензилоксикарбониламино)-5-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил rel-(3S,4R,5R)-3-(бензилоксикарбониламино)-4-фтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 391,1 $[M+Na]^+$.

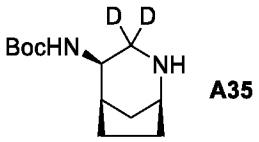
Получение трет-бутил (3S,4S,5S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-фтор-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (A34b)



A33 (рацемическое) **A34a** **A34b**

Стадия 1. Вышеупомянутую смесь изомеров растворяли в ацетоне (3 мл) и обрабатывали диметилсульфатом (0,42 мл, 4,4 мМоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли NaOH (0,86 мл 15% водного раствора, 3,8 мМоль). Реакционную смесь выдерживали при 2 °C в течение ночи, затем разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органическую фазу адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (0–70% EtOAc в гексане) с использованием обнаружения с помощью ELS. **A34a**: трет-бутил rel-(3S,4R,5R)-3-(бензилоксикарбониламино)-4-фтор-5-метокси-пиперидин-1-карбоксилат, ЭР/МС: *m/z* 405,1 $[M+Na]^+$. **A34b**: трет-бутил rel-(3S,4S,5S)-3-(бензилоксикарбониламино)-5-фтор-4-метокси-пиперидин-1-карбоксилат, ЭР/МС: *m/z* 405,1 $[M+Na]^+$.

трет-бутил ((1S,4R,5R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил-3,3-d2)карбамат (A35)

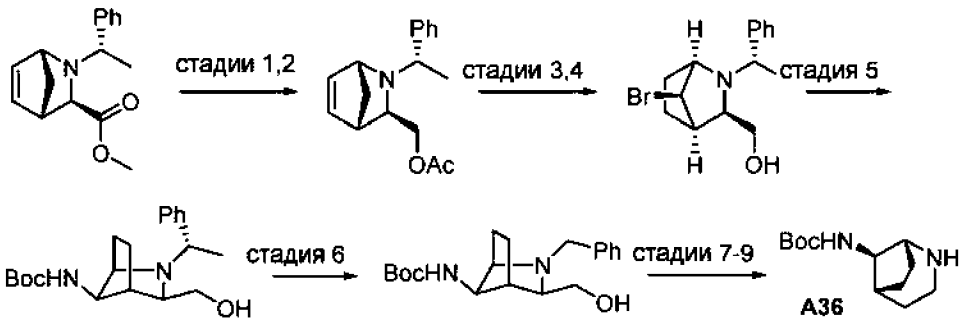


A35

трет-бутил-((1S,4R,5R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил-3,3-d2)карбамат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A18,**

с использованием $LiALD_4$ вместо $BH_3 \cdot DMS$ на стадии 9. ЭР/МС: *m/z* 229,97 (M+H+). ^1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,41 (шир. с, 2H), 7,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,77 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 3,73 – 3,61 (м, 1H), 2,25 (шир. с, 1H), 1,95 – 1,54 (м, 5H), 1,39 (с, 9H).

Получение трет-бутил ((1R,5R,8R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)карбамата (A36)



Стадия 1. Метил (1R,3R,4S)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилат (1,40 г, 5,44 мМоль) растворяли в ТГФ (6 мл) и охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли $LiAlH_4$ (1M в ТГФ, 8,2 мл). За ходом реакции следили с помощью ЖХМС, и по завершении обрабатывали использованием обработки Физера. Затем остаток очищали колоночной хроматографией с получением ((1R,3R,4S)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ил)метанола. ЭР/МС: *m/z* 230,78 $[M+H]^+$.

Стадия 2. ((1R,3R,4S)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ил)метанол (1,24 г, 5,4 мМоль) растворяли в ДХМ (10 мл), охлаждали до 0 °C и добавляли триэтиламин (552 мг, 5,4 мМоль), а затем ацетилхлорид (428 мг, 5,4 мМоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением ((1R,3R,4S)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1] гепт-5-ен-3-ил)метилацетата.

Стадия 3. ((1R,3R,4S)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ил)метилацетат (350 мг, 1,29 мМоль) растворяли в ДХМ (6 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли по каплям бром (227 мг, 1,42 мМоль) и смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 2 часов. Затем смесь выпаривали досуха и использовали как есть. [(2S,3R,4R,6R,7R)-3-бром-1-[(1S)-1-фенилэтил]-1-азониатрицикло[2.2.1.02,6]гептан-7-ил]метилацетат. ЭР/МС: *m/z* 548,05 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Бром-1-[(1S)-1-фенилэтил]-1-азониатрицикло[2.2.1.02,6]гептан-7-ил]метилацетат;бромид (556 мг, 1,29 мМоль) растворяли в 2-MeTHF (3 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. Затем по каплям добавляли $LiAlH_4$ (1M в ТГФ, 3,23 мл) и за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. По завершении реакционную смесь обрабатывали, используя обработку Физера. Затем остаток очищали колоночной хроматографией

с получением [(1R,3R,4R,7R)-7-бром-2-[(1S)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил]метанола. ЭР/МС: *m/z* 311,97 $[M+H]^+$.

Стадия 5. [(1R,3R,4R,7R)-7-бром-2-[(1S)-1-фенилэтил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ил]метанол (300 мг, 0,96 мМоль) растворяли в аммиаке в метаноле (7 н., 5 мл) в сосуде для микроволнового реактора. Затем сосуд закрывали герметично и смесь нагревали до 65 °C в течение 3 часов. Летучие вещества выпаривали, а затем остаток помещали в ДХМ. Затем добавляли ди-трет-бутилдекарбонат (422 мг, 1,5 мМоль), а затем триэтиламин (1 мл). По завершении смесь выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-((1R,3R,4S,7R)-3-(гидроксиметил)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 347,06 $[M+H]^+$.

Стадия 6. ((1R,3R,4S,7R)-3-(гидроксиметил)-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (110 мг, 0,32 мМоль) растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли $Pd(OH)_2$ (15 мг). Затем смесь перемешивали в шейкере Парра при давлении 30 фунтов на кв. дюйм в течение 2 часов. ЖХМС указала на полное преобразование. После фильтрации и выпаривания досуха остаток использовали без дополнительной очистки. Его растворяли в MeCN (3 мл); добавляли K_2CO_3 (48 мг, 0,35 мМоль), а затем бензилбромид (59 мг, 0,35 мМоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрации летучие вещества выпаривали, а остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-((1R,3R,4S,7R)-2-бензил-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 333,02 $[M+H]^+$.

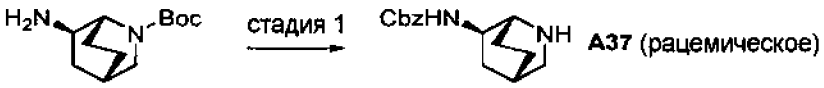
Стадия 7. Трет-бутил-((1R,3R,4S,7R)-2-бензил-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (56 мг, 0,17 мМоль) растворяли в ДМФ (1 мл) и охлаждали до -40 °C. Добавляли триэтиламин (51 мг, 0,50 мМоль), затем ангидрид метансульфоновой кислоты (65 мг, 0,37 мМоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре от -40°C до комнатной температуры в течение ночи. После обработки остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (1R,4S,5S,8R)-2-бензил-8-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил метансульфоната. ЭР/МС: *m/z* 411,87 $[M+H]^+$.

Стадия 8. (1R,4S,5S,8R)-2-бензил-8-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-илметансульфонат (29 мг, 0,07 мМоль) растворяли в диэтиловом эфире (1 мл) и по каплям добавляли $LiAlH_4$ (1 М в Et_2O, 0,15 мл). За ходом реакции следили с помощью ЖХМС, и по завершении реакцию обрабатывали с использованием протокола Физера. Остаток затем очищали хроматографией на

силикагеле с получением трет-бутил((1R,5R,8R)-2-бензил-2-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)карбамата.

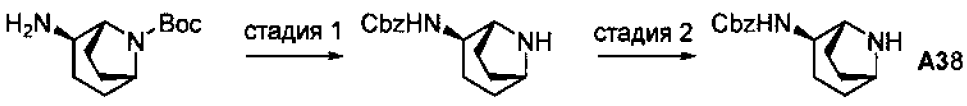
Стадия 9. (1R,5R,8R)-2-бензил-2-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)карбамат (10 мг, 0,03 мМоль) растворяли в EtOAc/MeOH (3:1, 5 мл) и добавляли одну каплю ТФУ, а затем Pd/C (10% масс./масс., 2 мг). Систему перемешивали в шейкере Парра в атмосфере водорода (30 фунтов на кв. дюйм) в течение 2 часов. По завершении остаток фильтровали и выпаривали досуха с получением трет-бутил((1R,5R,8R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)карбамата. ЭР/МС: 226,94 ($M+H^+$). ^{1}Н ЯМР (400 мгц, хлороформ-*d*) δ 3,97 – 3,52 (м, 4Н), 3,37– 3,18 (м, 2Н), 3,19 – 2,57 (м, 2Н), 2,41 – 1,49 (м, 3Н), 1,38 (с, 9Н), 1,35 – 1,13 (м, 1Н), 0,88 – 0,73 (м, 1Н).

<u>бензил рац-((1R,4S,6R)-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ил)карбамат (A37)</u>



Стадия 1. бензил((1R,4S,6R)-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ил)карбамат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A15,** **с** использованием трет-бутил-рац-(1R,4S,6R)-6-амино-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 261,29 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,48– 7,28 (м, 6Н), 5,08 – 4,97 (м, 2Н), 3,83 (шир. с, 1Н), 3,68 (шир. с, 1Н), 3,21 – 3,09 (м, 2Н), 1,92 – 1,73 (м, 2Н), 1,64 – 1,48 (м, 2Н), 1,45 – 1,23 (м, 4Н).

<u>бензил ((1R,2R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат (A38)</u>



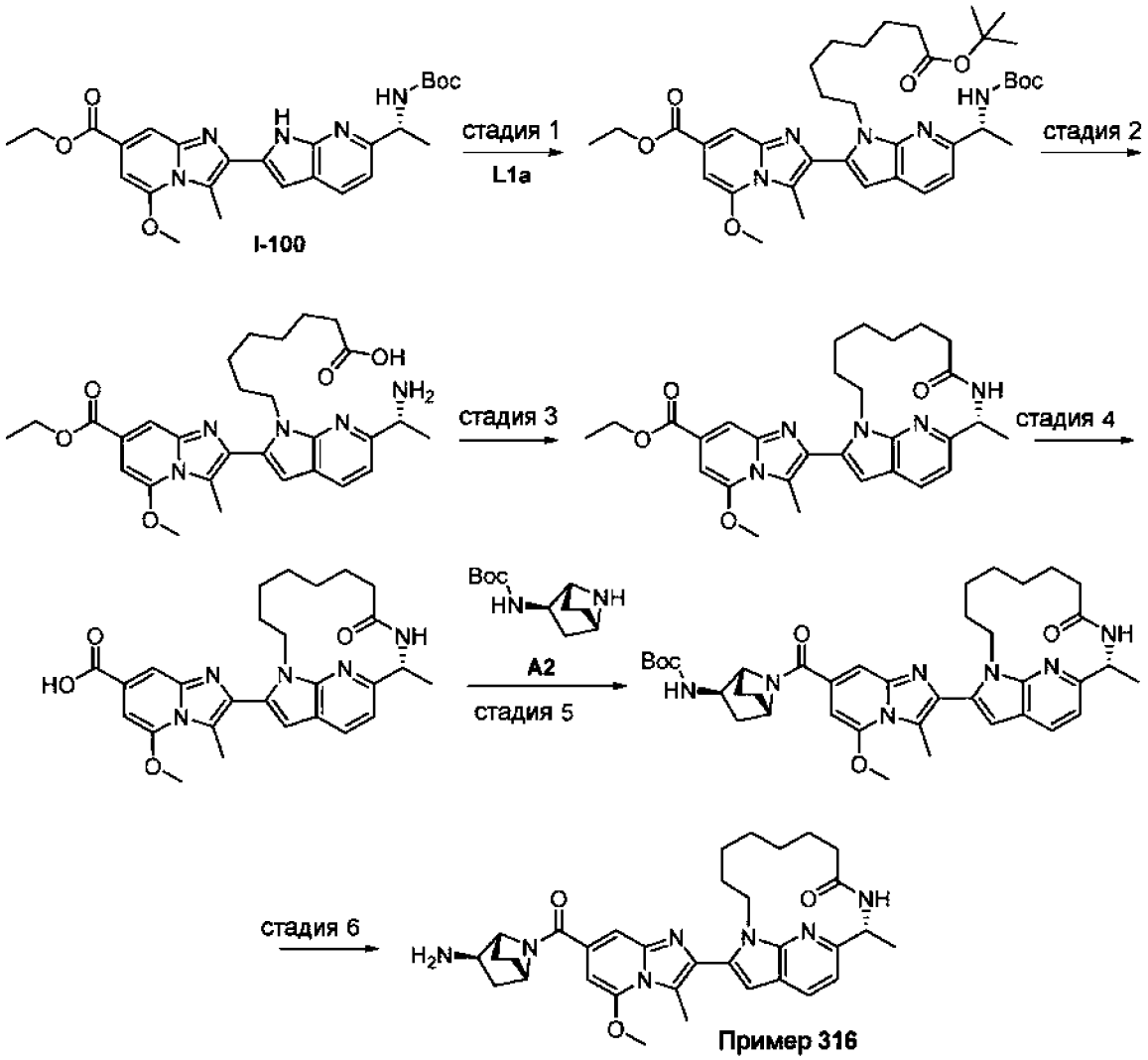
Стадия 1. бензил рац-((1R,2R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для **A15,** **с** использованием трет-бутил-рац-(1R,2R,5R)-2-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Стадия 2. Рацемическую смесь бензил-рац-((1R,2R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамата разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка IC-25, 30% MeOH). Второй элюируемый пик был отнесен к бензил((1R,2R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамату. ЭР/МС: *m/z* 261,08 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (шир. с, 2Н), 7,60 (д, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,49 – 7,30 (м, 5Н), 5,12 – 4,95 (м, 2Н), 3,97 – 3,81 (м, 2Н), 3,75 (дд, J = 6,9, 2,9 Гц, 1Н), 2,15 – 1,40 (м, 8Н).

5. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ МЕТОДИКИ

Методика 1 (пример 316):

(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он



Стадия 1. Этил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (**I-100**, 145 мг, 0,294 мМоль) и трет-бутил-8-бромоктаноат (**L1a**, 98 мг, 0,353 мМоль) растворяли в ДМФ (1,5 мл). Добавляли карбонат цезия (287 мг, 0,881 мМоль) и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа при 60 °C. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил (R)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-

b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата, который использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 692,5 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Неочищенный этил (R)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (около 0,294 мл) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли ТФУ (0,5 мл) (также можно использовать 4 н. HCl в диоксане). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и концентрировали в вакууме с получением неочищенной (R)-8-(6-(1-аминоэтил)-2-(7-(этоксикарбонил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октановой кислоты, которую использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 536,4 $[M+H]^+$.

* Если вместо Boc в качестве защитной группы использовали Cbz, перед стадией 2 проводили стандартный гидрогенолиз (согласно стадии 4 **A5a**).

Стадия 3. Неочищенный (R)-8-(6-(1-аминоэтил)-2-(7-(этоксикарбонил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октановую кислоту (около 0,294 мМоль) растворяли в ДХМ (14 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (396 мкл, 2,27 мМоль), а затем HATU (216 мг, 0,568 мМоль). Через 1 час реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (5 – 80% (3:1 EtOAc/EtOH) в гексане) позволила получить этил 5-метокси-3-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 518,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Этил 5-метокси-3-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (85 мг, 0,164 мМоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл). Добавляли 1 М гидроксид лития (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную смесь можно сконцентрировать, чтобы получить неочищенное твердое вещество, которое можно непосредственно использовать далее. Альтернативно неочищенное твердое вещество можно суспендировать в ТГФ (1,5 мл) и перед добавлением 4 н. HCl в диоксане (6 экв.). Полученный раствор затем выпаривают досуха и используют непосредственно далее. ЭР/МС: *m/z* 490,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Неочищенный продукт, полученный выше (около 0,135 мМоль), растворяли в ДМФ (1 мл) и трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамате (37 мг, 0,176 мМоль), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (106 □л, 0,607 мМоль) и HATU (77 мг, 0,202 мМоль). Через 30 мин реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-N-[(1R,2R,4S)-7-[5-метокси-3-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамат, который использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 684,3 $[M+H]^+$.

Стадия 6. Неочищенный трет-бутил N-[(1R,2R,4S)-7-[5-метокси-3-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбонил]-7-азабицикло[2.2.1] гептан-2-ил]карбамат (около 0,135 мМоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и ТФУ (1 мл). После перемешивания в течение 20 минут реакционную смесь концентрировали и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (5-100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением соединения по **примеру 316**.

Альтернативная стадия 6 в случае использования Cbz в качестве защитной группы для промежуточного соединения А. Cbz-защищенное промежуточное соединение объединяли с 10% Pd/C (0,2 экв.) в смеси 1:1 EtOH/EtOAc (0,2M) и обрабатывали газообразным H_2. После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ.

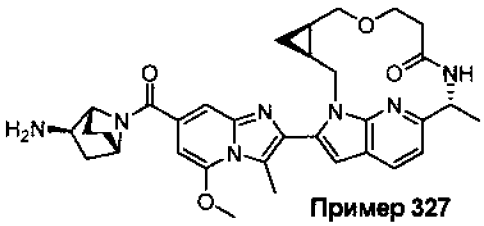
Примечание: Для соединений, полученных в этой последовательности, могли быть использованы альтернативные реагенты, растворитель, температура или способы выделения.

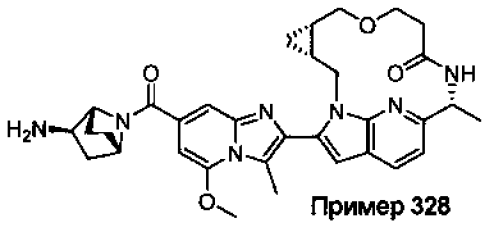
Методика 2 (примеры 327 и 328):

(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он (пример 327)

(3~{R},5~{S},12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-

триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он (пример 328)


Пример 327


Пример 328

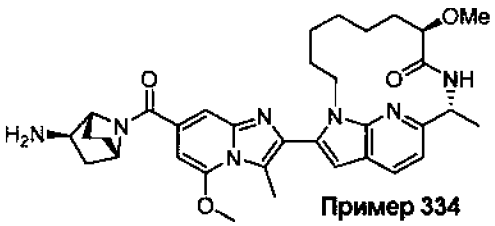
Смесь диастереоизомеров 1:1 **примеров 327** и **328** была получена в соответствии с методикой 1 с использованием **L13a** вместо **L1a**. **Примеры 327** и **328** разделяли с помощью хиральной СФХ. Первый элюируемый пик был произвольно отнесен к (3S,5R)-конфигурации (**пример 327**), а второй элюируемый пик — к (3R,5S)-конфигурации (**пример 328**).

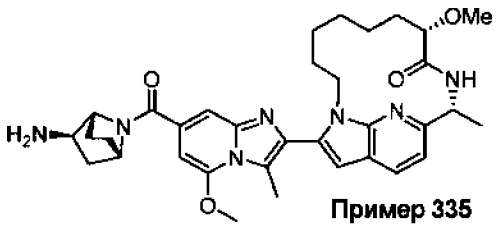
*В других случаях диастереоизомерные смеси из Примеров можно разделить с помощью препаративной ВЭЖХ или препаративной хиральной СФХ.

Методика 3 (примеры 334 и 335):

(8~{R},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-8-метокси-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (пример 334)

(8~{S},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-8-метокси-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (пример 335)

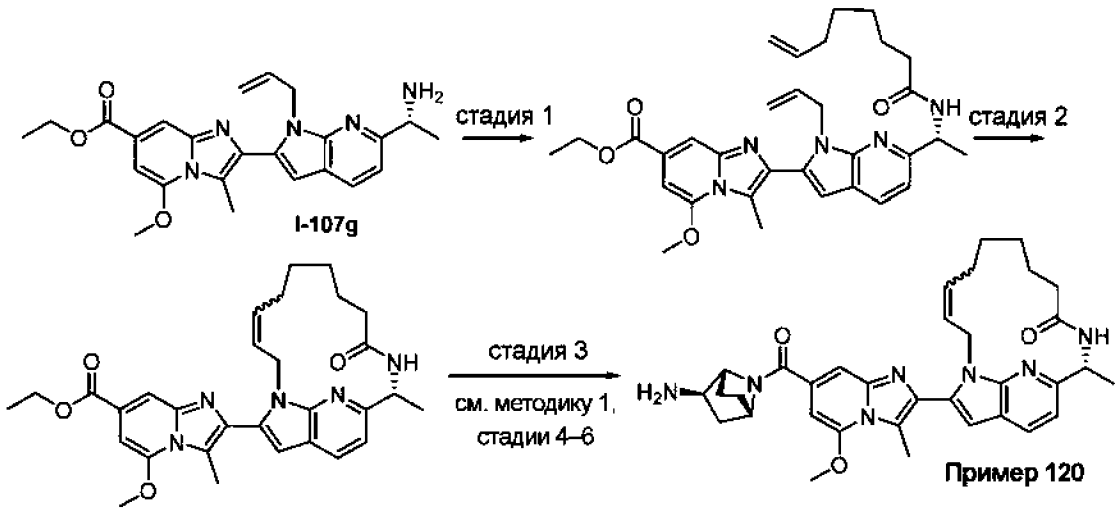

Пример 334


Пример 335

Соединения **примеров 334** и **335** получали в соответствии с методикой 1 с использованием **L18** вместо **L1a**. После очистки хроматографией на силикагеле на стадии макроциклизации (стадия 3 методики 1) первый элюируемый пик был произвольно отнесен к 8R-конфигурации, а второй элюируемый пик был отнесен к 8S-конфигурации. Оба диастереоизомера по отдельности подвергали обработке на стадиях 4–6 методики 1 с получением соединений **примеров 334** и **335**.

Методика 4 (пример 120):

(12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-3,13(20),14,16(19),17-пентаен-10-он



Стадия 1. К раствору этил (R)-2-(1-аллил-6-(1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (20 мг, 0,46 мМоль), окт-7-еновой кислоты (0,014 мл, 0,92 мМоль), и N,N-диизопропилэтиламина (0.08 мл, 0,46 мМоль) в ДМФ (0,5 мл) добавляли HATU (35 мг, 0,092 мМоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли насыщ. Водн. $NaHCO_3$ и реакционную смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и адсорбировали на силикагеле. Очистка хроматографией на силикагеле (50–100% EtOAc в гексане) позволила получить этил (R)-2-(1-аллил-6-(1-(окт-7-енамидо)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 558,4 $[M+H]^+$.

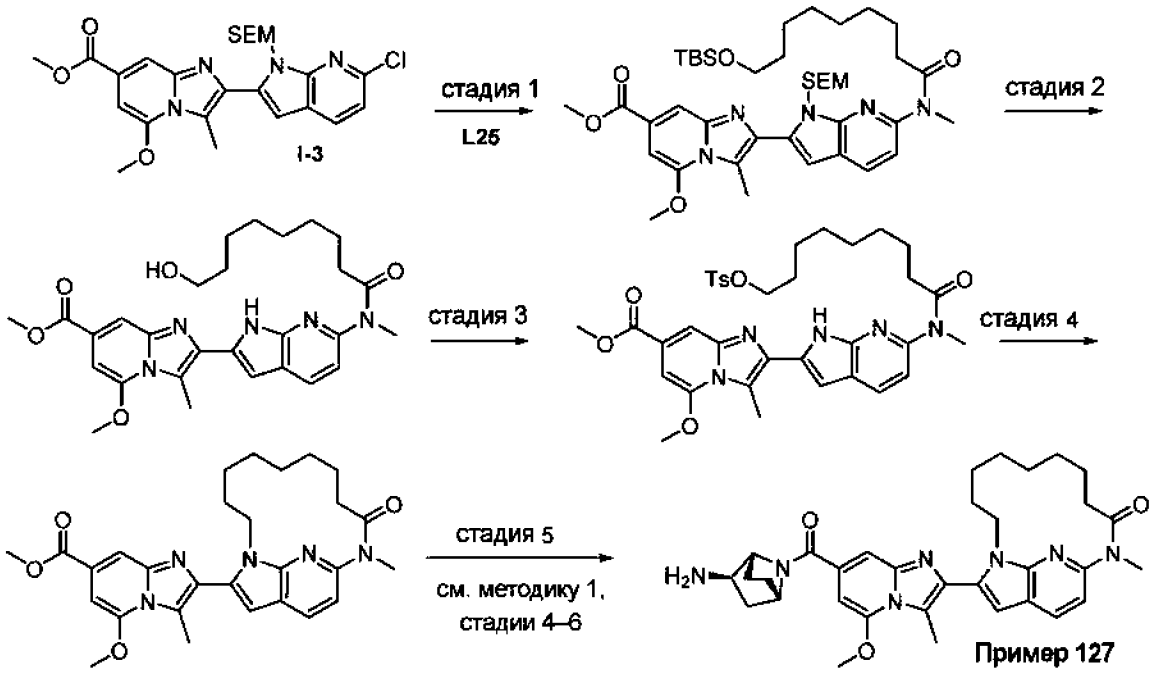
Стадия 2. Раствор этил (R)-2-(1-аллил-6-(1-(окт-7-енамидо)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси -3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (20 мг, 0,036 мМоль) и (1,3-димезитилимидазолидин-2-илиден)дихлор(2-изопропокси-5-нитробензилиден)рутения(II) (5 мг, 0,007 мМоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 60°C в течение 18 часов. К этому раствору добавляли дополнительное количество (1,3-димезитилимидазолидин-2-илиден)дихлор(2-изопропокси-5-нитробензилиден)рутения(II) (5 мг, 0,007 мМоль). Раствор оставляли перемешиваться при 60 °C в течение 4 часов, а затем реакционную смесь адсорбировали на силикагель. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане, затем 0-40% метанола в EtOAc) позволила получить этил 5-метокси-3-метил-2-[(3Z,12R)-12-метил-10-оксо-

1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.016,19]эйкоза-3,13(20),14,16(19),17-пентаен-18-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 530,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение по **примеру 120** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 1 с использованием этил 5-метокси-3-метил-2-[(3Z,12R)-12-метил-10-оксо-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.016,19]эйкоза-3,13(20),14,16(19),17-пентаен-18-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата.

Методика 5 (пример 127):

17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-1,11,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-10-он



Стадия 1. Раствор метил 2-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (160 мг, 0,32 мМоль), 9-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-метил-нонанамид (**L25**) (190 мг, 0,64), JackiPhos Pd G3 (37 мг, 0,032 мМоль) и карбонат цезия (310 мг, 0,96 мМоль) в толуоле (1 мл) дегазировали барботированием азота в течение 5 минут, а затем перемешивали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали ДХМ, супернатант адсорбировали на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (50-100% EtOAc в гексане, затем 0-40% MeOH в EtOAc) с получением метил 2-[6-[9-[трет-бутил(диметил)силил]оксинонаноил-метил-амино]-1-(2-

триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 766,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Раствор метил 2-[6-[9-[трет-бутил(диметил)силил]оксинонаноил-метил-амино]-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (212 мг, 0,28 мМоль) и конц. HCl (0,046 мл) в MeOH (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в ДХМ (1 мл). Добавляли ТФУ (1 мл) и смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия и водный слой трижды промывали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в MeOH (2,5 мл) и к этому раствору добавляли этилендиамин (0,056 мл, 0,83 мМоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 часов. Раствор адсорбировали на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (0-60% MeOH в EtOAc с добавкой 20% ДХМ) с получением метил-2-(6-(9-гидрокси-N-метилнонанамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 522,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору метил 2-(6-(9-гидрокси-N-метилнонанамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (60 мг, 0,12 мМоль), триэтиламина (0,048 мл, 0,35 мМоль) и 4-диметиламинопиридина (2 мг, 0,01 мМоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (27 мг, 0,11 мМоль). Раствор перемешивали в течение 1 часа. Каждый час добавляли дополнительное количество 4-толуолсульфонилхлорида (5 мг, 0,002 мМоль) до завершения реакции. Через 5 часов реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-60% MeOH в EtOAc) с получением метил 5-метокси-3-метил-2-(6-(N-метил-9-(тозилокси)нонанамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 676,2 $[M+H]^+$.

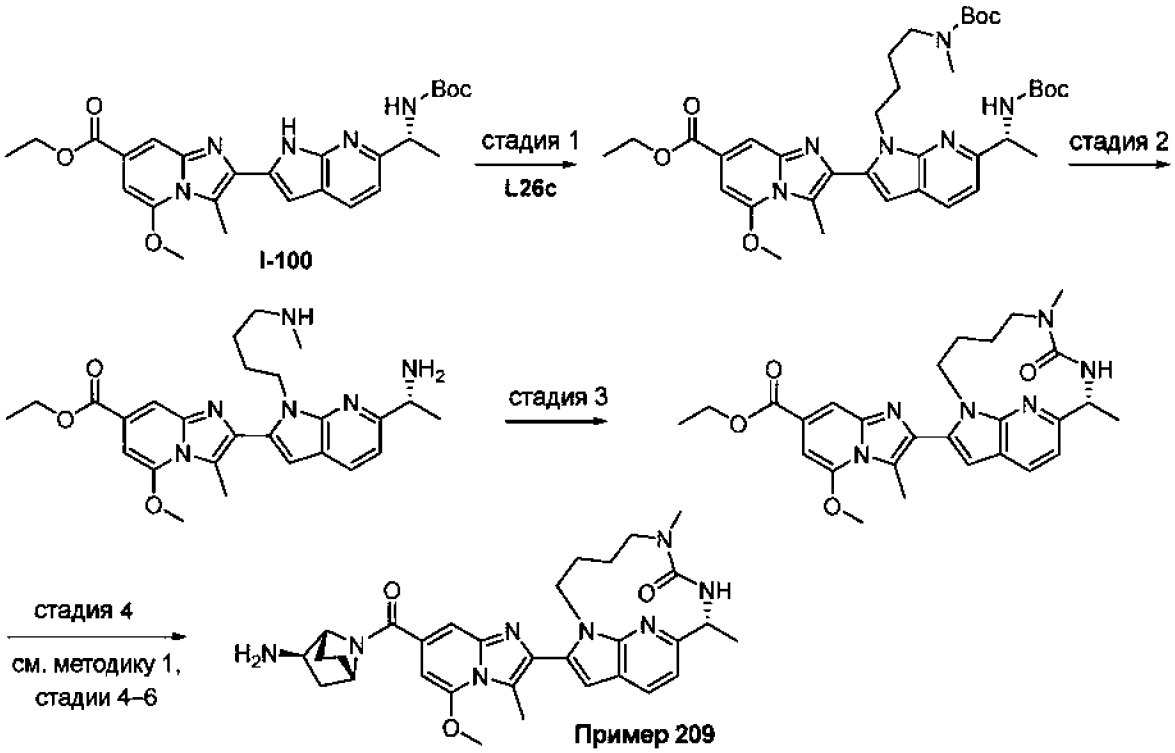
Стадия 4. Смесь метил 5-метокси-3-метил-2-(6-(N-метил-9-(тозилокси)нонанамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (60 мг, 0,089 мМоль) и карбоната цезия (145 мг, 0,44 мМоль) в ТГФ (6 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. К раствору добавляли солевой раствор и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% MeOH в EtOAc) с получением метил-5-метокси-3-метил-2-(11-метил-10-оксо-1,11,19-

триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 504,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Соединение по **примеру 127** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 1 с использованием метил 5-метокси-3-метил-2-(11-метил-10-оксо-1,11,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12.(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилата.

Методика 6 (пример 209):

(9~{R})-15-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-6,9-диметил-1,6,8,17-тетразатрицикло[8.5.2.0^{13,16}]гептадека-10(17),11,13(16),14-тетраен-7-он



Стадия 1. В сосуд загружали этил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат (**I-100**, 32,4 мг, 0,122 мМоль), **L26c** (47 мг, 0,171 мМоль, 1,2 экв.) и карбонат цезия (99 мг, 0,304 мМоль, 3 экв.). Добавляли ДМФ (0,4 мл) и смесь нагревали при 70 °C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли этилацетат (5 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очистка хроматографией на силикагеле (гептан/этилацетат от 0% до 50%) позволила получить этил (R)-2-(1-(4-((трет-

бутоксикарбонил)(метил)амино)бутил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 679,5 $[M+H]^+$.

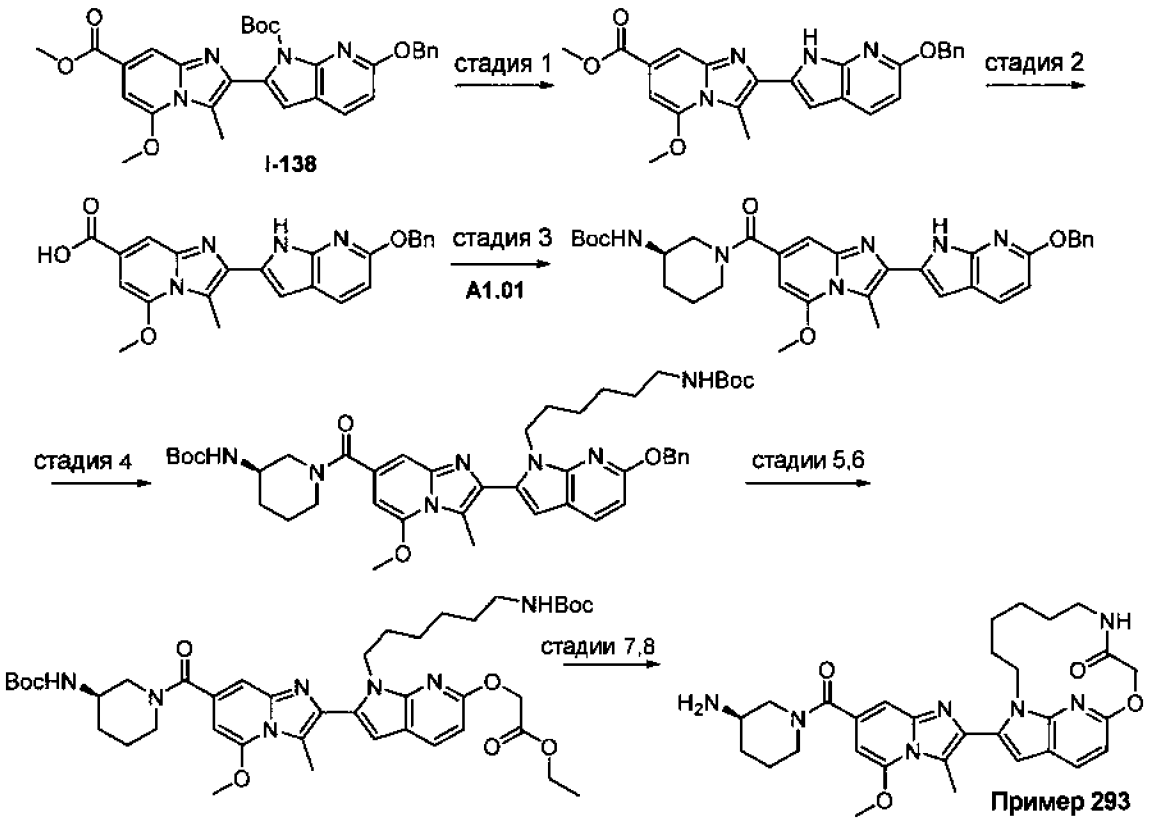
Стадия 2. Этил (R)-2-(1-(4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)бутил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат (62 мг, 0,091 мМоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока анализ ЖХМС не показал полное превращение в желаемый диамин (1 час). Смесь упаривали досуха, сушили в вакууме в течение 1 часа и неочищенный этил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(4-(метиламино)бутил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. К неочищенному этил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(4-(метиламино)бутил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилату (около 0,091 мМоль) в ДХМ (5 мл) добавляли основание Хюнига (95 мкл, 0,548 мМоль), а затем CDI (14,8 мг, 0,091 мМоль). Смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 часов. Добавляли еще одну порцию CDI (3 мг, 0,018 мМоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 часов при 45 °C. Затем смесь выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/EtOAc, 30–100%) с получением этил 2-[(9R)-6,9-диметил-7-оксо-1,6,8,17-тетразатрицикло[8.5.2.013,16]гептадека-10(17),11,13(16),14-тетраен-15-ил]-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 519,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Соединение по **примеру 209** было получен в соответствии со стадиями 4–6 методики 1 с использованием этил 2-[(9R)-6,9-диметил-7-оксо-1,6,8,17-тетразатрицикло[8.5.2.013,16]гептадека-10.(17),11,13(16),14-тетраен-15-ил]-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата.

Методика 7 (пример 293):

17-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-окса-1,8,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он



Стадия 1. Раствор метил 2-(6-бензилокси-1-трет-бутоксикарбонил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (0,36 г, 0,66 мМоль) в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали, разводили EtOAc (10 мл) и промывали 1М раствором Na_2HPO_4 (водн., 10 мл), а затем водой (2 х 10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный метил 2-(6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 443,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Раствор метил 2-(6-бензилокси-1-трет-бутоксикарбонил-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (0,7 г, 1,29 мМоль) в метаноле (10 мл) и 10 М NaOH (0,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 80 °C в течение 20 минут. Смесь концентрировали, разводили водой (5 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 2 М HCl. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали MeTHF (2 х 10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали. Твердые вещества объединяли, а неочищенную 2-(6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоновую кислоту использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 429,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору 2-(6-бензилокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты (400 мг, 0,93 мМоль), трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамата (**A1.01**, 223 мг, 1,12 мМоль), и $EtN(i\text{-}Pr)_2$ (0,24 мл, 1,4 мМоль) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (390 мг, 1,03 мМоль). После перемешивания в течение 15 минут реакционную смесь разводили EtOAc (10 мл) и промывали 5% LiCl (водн., 10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный трет-бутил (R)-(1-(2-(6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 611,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Смесь трет-бутил (R)-(1-(2-(6-(бензилокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (75 мг, 122 мкмоль), трет-бутил N-(6-иодгексил)карбамата (48 мг, 147 мкмоль) и Cs_2CO_3 (120 мг, 36 мкмоль) в ДМФ (0,4 мл) перемешивали при 50 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc (3 мл) и промывали водой (3 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный трет-бутил (R)-(1-(2-(6-(бензилокси)-1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 810,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Смесь трет-бутил (R)-(1-(2-(6-(бензилокси)-1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (100 мг, 123 мкмоль) и 10% палладия на угле (13 мг) в метаноле (2 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Катализатор фильтровали через фильтр с размером пор 0,45 μM и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 720,3 $[M+H]^+$.

Стадия 6. Смесь трет-бутил (R)-(1-(2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-гидрокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (30 мг, 41,7 мкмоль), этил 2-иодацетата (4,9 мкл,

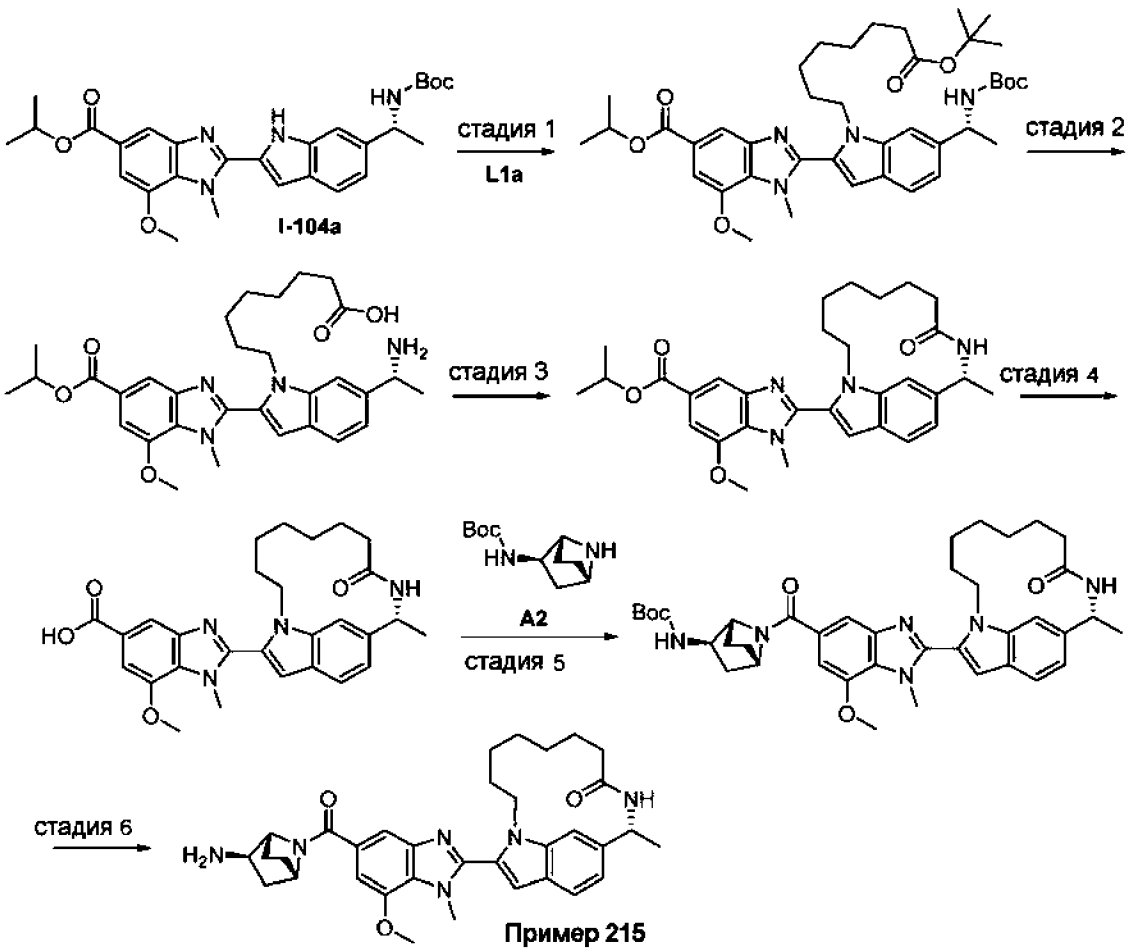
41,7 мкмоль) и Cs_2CO_3 (20,4 мг, 62,5 мкмоль) в ДМФ (0.2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь разводили EtOAc (2 мл) и промывали 5% LiCl (водн., 3x2 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный этил (R)-2-((1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-2-(7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбонил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)окси)ацетат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 806,3 $[M+H]^+$.

Стадия 7. Смесь этил (R)-2-((1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-2-(7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбонил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)окси)ацетата (34 мг, 42,2 мкмоль) в метаноле (500 мкл) и 10 М водного NaOH (4.5 мкл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали и сушили в вакууме. Реакционную смесь суспендировали в EtOAc (0.5 мл) и обрабатывали 3 М HCl в CPME. Суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Твердым веществам давали осесть, раствор декантировали от осажденных твердых веществ, промывали EtOAc и сушили в вакууме. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 578,3 $[M+H]^+$.

Стадия 8. К суспензии тригидрохлорида (R)-2-((1-(6-аминогексил)-2-(7-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)окси)уксусной кислоты (29 мг, 42 мкмоль) и DIPEA (44 мкл, 252 мкмоль) в ДМА (0,8 мл) добавляли HATU (16 мг, 42 мкмоль) порциями по 4 мг. После перемешивания в течение 15 мин реакционную смесь разводили водой (2 мл), а затем трифторуксусной кислотой (40 мкл). Неочищенный материал очищали ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN *0,1% ТФУ) с получением 17-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-окса-1,8,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-она по **примеру 293**.

Методика 8 (пример 215):

(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он



Стадия 1. В сосуд загружали изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (**I-104a**, 58 мг, 0,114 мМоль), трет-бутил-8-бромоктаноат (**L1a**, 47 мг, 0,171 мМоль, 1,5 экв.) и карбонат цезия (186 мг, 0,57 мМоль, 5 экв.). Добавляли NMP (1,1 мл, 0,1 М) и смесь нагревали при 95 °С в течение 3 часов.

Примечания. Для алкилирования промежуточных соединений азаиндола, таких как **I-102**, использовали ДМФ при 65 °С вместо NMP при 95 °С. Для достижения полного преобразования может потребоваться дополнительное количество **L1a**.

Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (5 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали досуха. Очистка хроматографией на силикагеле (гептан/этилацетат от 0%

до 40%) с получением изопропил (R)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 705,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Изопропил (R)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (72 мг, 0,101 мМоль) растворяли в ДХМ и добавляли HCl в диоксане (4 н., 0,38 мл, 15 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного преобразования исходного материала, исходя из данных анализа методом ЖХМС. Затем реакционную смесь выпаривали досуха и неочищенную (R)-8-(6-(1-аминоэтил)-2-(5-(изопропоксикарбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индол-1-ил)октановую кислоту использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 549,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Неочищенную (R)-8-(6-(1-аминоэтил)-2-(5-(изопропоксикарбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индол-1-ил)октановую кислоту растворяли в ДХМ (5 мл, 0,02 М) и добавляли основание Хюнига (70 мкл, 0,404 мМоль, 4 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 минуты перед добавлением HATU одной порцией. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли этилацетат (10 мл) и воду (30 мл). После обычной обработки остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан/этилацетат от 5% до 70%) с получением изопропил-7-метокси-1-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 531,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18), 16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (37 мг, 0,070 мМоль) растворяли в смеси 1:1 ТГФ/MeOH (1 мл) и добавляли раствор LiOH (2 М в воде, 70 мкл, 0,140 мМоль). Полученную смесь энергично перемешивали при 50 °C до полного преобразования исходного эфира в соответствующую кислоту. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Неочищенное твердое вещество суспендировали в ТГФ (1,5 мл) и добавляли HCl в диоксане (4 н., 105 мкл, 6 экв.). Получали раствор, который выпаривали досуха через 5 минут. Неочищенную 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18), 16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоновую кислоту использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 488,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Неочищенную 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоновую кислоту (36 мг, 0,07 мМоль) и **A2** (18 мг, 0,084 мМоль, 1,2 экв.) загружали во флакон. Затем добавляли ДМФ (0,7 мл, 0,1 М), основание Хюнига (37 мкл, 0,21 мМоль, 3 экв.) и HATU (40 мг, 0,105 мМоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-N-[(1R,2R,4S)-7-[7-метокси-1-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбонил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамата, который использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 683,4 $[M+H]^+$.

Стадия 6 (снятие защиты с Boc- и тритилзащищенных аминов). Неочищенный продукт, полученный выше (около 0,07 мМоль), растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл). После перемешивания в течение 20 минут реакционную смесь концентрировали и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (5-100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением соединения по **примеру 215**.

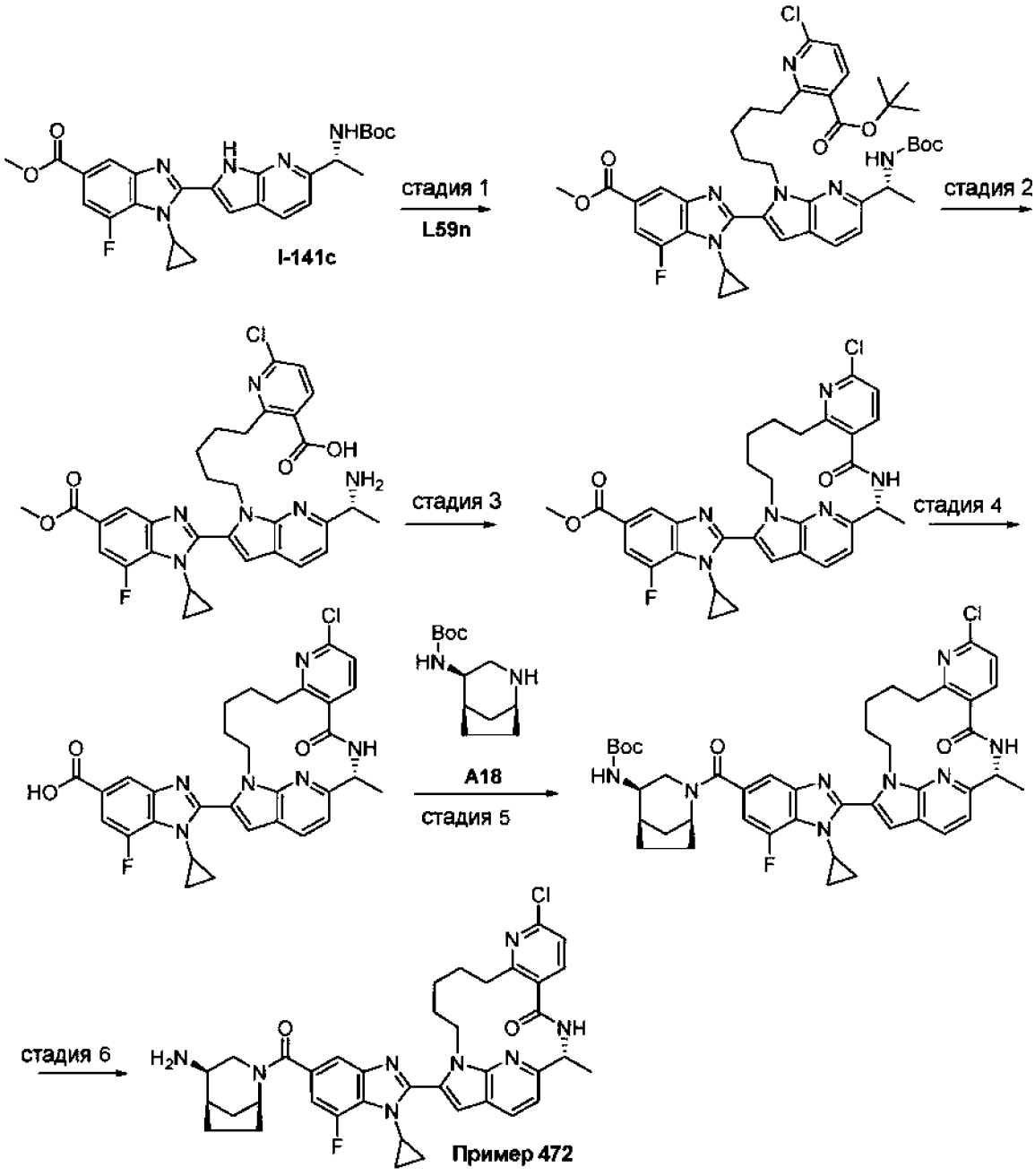
Альтернативная стадия 6 в случае использования Cbz в качестве защитной группы для промежуточного соединения A. Cbz-защищенное промежуточное соединение объединяли с 10% Pd/C (0,2 экв.) в смеси 1:1 EtOH/EtOAc (0,2M) и обрабатывали газообразным H_2. После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ.

Альтернативная стадия 6 в случае использования фталимида в качестве защитной группы для промежуточного соединения A. Гидразингидрат (4 капли) добавляли к раствору предпоследнего промежуточного соединения (0,05 мМоль) в EtOH (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию нагревали до 60 °C в течение одного часа, чтобы гарантировать завершение реакции, затем концентрировали и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ.

Примечание: Для соединений, полученных в этой последовательности, могли быть использованы альтернативные реагенты, растворитель, температура или способы выделения. Дополнительные примеры этой методики описаны ниже.

Методика 8 – Дополнительный пример (пример 472):

(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он



Стадия 1. метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (**I-141c-**, 3,5 г, 7,1 мМоль) растворяли в ДМФ (15 мл) и добавляли трет-бутил 6-хлор-2-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]пиридин-3-карбоксилат (**L59n**, 3,4 г, 7,5 мМоль), а затем карбонат цезия (6,9 г, 21 мМоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °C и перемешивали до завершения реакции по данным ЖХМС. Смесь распределяли между EtOAc и водой.

Органическую фазу промывали 10%-ым водным раствором LiCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем (10 – 100% EtOAc в гексане) позволила получить метил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-[5-(3-трет-бутоксикарбонил-6-хлор-2-пиридил)пентил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 775,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. метил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-[5-(3-трет-бутоксикарбонил-6-хлор-2-пиридил)пентил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат (5,3 г, 6,8 мМоль) растворяли в ДХМ (100 мл). Добавляли раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (4 М, 51 мл, 204 мМоль) и смесь нагревали до 40°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали в вакууме, полученный неочищенный остаток растворяли в MeCN и дважды концентрировали в вакууме с получением неочищенной 2-[5-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(1-циклопропил-7-фтор-5-метоксикарбонилбензимидазол-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил]пентил]-6-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 619,36 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 2-[5-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(1-циклопропил-7-фтор-5-метоксикарбонил-бензимидазол-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил]пентил]-6-хлор-пиридин-3-карбоновую кислоту (6.8 мМоль) растворяли в ДМФ (450 мл) и добавляли основание Хюнига (6 мл, 34 мМоль), а затем HATU (3,12 г, 8,2 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали до половины объема и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали 10% водным раствором LiCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением метил 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-фторбензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 601,12 $[M+H]^+$.

Стадия 4. метил 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-фторбензимидазол-5-карбоксилат растворяли в ТГФ (20 мл), MeOH (10 мл) и воде (10 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (1,5 г, 36 мМоль) и полученную смесь нагревали до 45 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждали и добавляли хлористоводородную кислоту (6 М, 6,7 мл, 40 мМоль). Смесь частично концентрировали в вакууме и добавляли MeOH и воду в количествах, необходимых для осаждения твердых веществ. Смесь дополнительно разводили водой и твердые вещества собирали

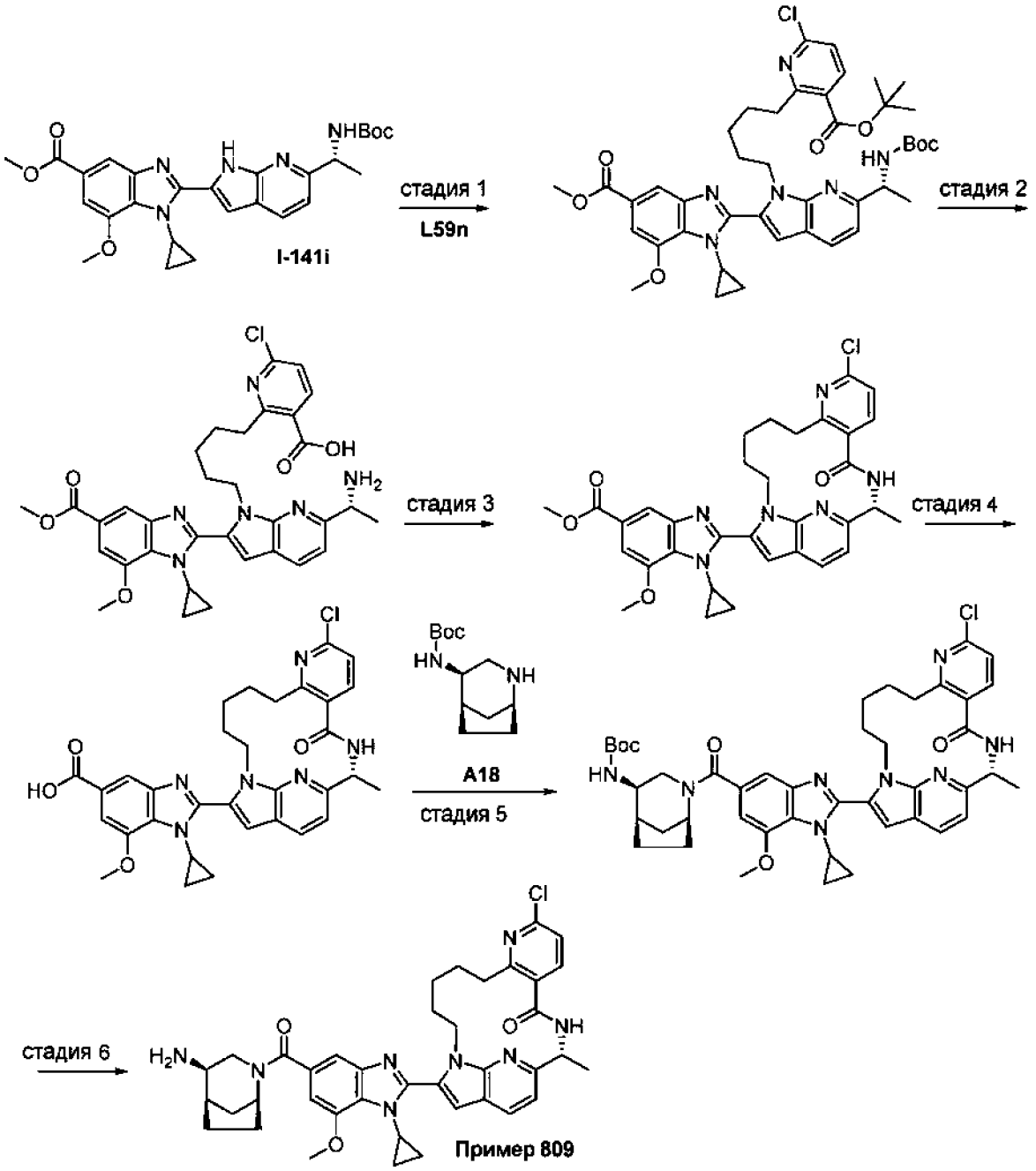
фильтрованием, промывая дополнительным количеством воды, с получением 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-5-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 587,31 $[M+H]^+$.

Стадия 5. 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-фторбензимидазол-5-карбоновую кислоту (2,72 г, 4,63 мМоль) растворяли в ДМФ (20 мл). Добавляли трет-бутил-N-[(1S,4R,5R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамат (**A18**, 1,12 г, 5,0 мМоль), а затем основание Хюнига (4 мл, 23 мМоль) и HATU (2,2 г, 5,8 мМоль). Смесь выдерживали в течение 1 ч и добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ для осаждения твердых веществ. Смесь дополнительно разводили водой и собирали твердые вещества фильтрованием. Продукт дополнительно очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-[2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-5-карбонил]-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 795,10 $[M+H]^+$.

Стадия 6. трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-[2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-5-карбонил]-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамат (3,3 г, 4,2 мМоль) растворяли в ДХМ (30 мл) и добавляли ТФУ (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ C18 (5–100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением соединения по **примеру 472**.

Методика 8 – Дополнительный пример (пример 809):

(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он



Стадия 1. Смесь метил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-5-карбоксилата (**I-141i**, 120 мг, 0,237 мМоль), трет-бутил 6-хлор-2-[5-(п-толилсульфонилокси)пентил]пиридин-3-карбоксилата (**L59n**, 124 мг, 0,273 мМоль) и карбоната цезия (232 мг, 0,712 мМоль) в ДМФ (2,7 мл) нагревали при 70 °C в течение четырех часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разводили 50% солевым раствором

и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-60% этилацетат в гексане) с получением метил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-[5-(3-трет-бутоксикарбонил-6-хлор-2-пиридил)пентил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: m/z 786,8 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору метил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-[5-(3-трет-бутоксикарбонил-6-хлор-2-пиридил)пентил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-5-карбоксилата (167 мг, 0.212 мМоль) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты 1,4-диоксане (4 М, 2,7 мл, 10,8 мМоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 2-[5-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(1-циклопропил-7-метокси-5-метоксикарбонил-бензимидазол-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил]пентил]-6-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты, которую использовали без очистки. ЭР/МС: m/z 631,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К раствору 2-[5-[6-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(1-циклопропил-7-метокси-5-метоксикарбонил-бензимидазол-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил]пентил]-6-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (0,255 мМоль) в ДМФ (4,5 мл) добавляли DIPEA (0,36 мл, 2,04 мМоль) и HATU (116 мг, 0,306 мМоль). Через 30 минут реакционную смесь разводили 50% солевым раствором и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-60% ацетон в гексане) с получением метил 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: m/z 613,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Моногидрат гидроксида лития (103 мг, 2,45 мМоль) добавляли к раствору метил 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10,019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-метоксибензимидазол-5-карбоксилата (250 мг, 0,408 мМоль) в ТГФ (7 мл), MeOH (3,5 мл) и воде (3,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение четырех часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли раствор хлористоводородной кислоты в воде (6М, 0,54 мл, 3,26 мМоль) и реакционную смесь

разводили 50% солевым раствором и ДХМ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-метоксибензимидазол-5-карбоновой кислоты, которую использовали без очистки. ЭР/МС: m/z 599,3 $[M+H]^+$.

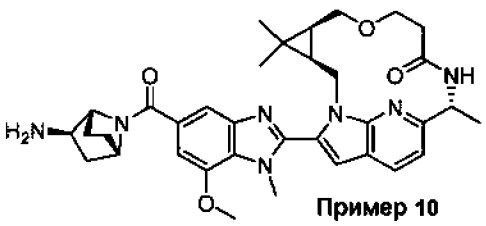
Стадия 5. К смеси 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (244 мг, 0,407 мМоль) и трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата (**A18**, 100 мг, 0,442 мМоль) в ДМФ (5 мл) добавляли DIPEA (0,28 мл, 1,63 мМоль) и HATU (0.232 г, 0,611 мМоль). Через 30 минут добавляли воду и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в *вакууме* с получением трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-[2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-метоксибензимидазол-5-карбонил]-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата, который использовали без очистки. ЭР/МС: m/z 807,3 $[M+H]^+$.

Стадия 6. К раствору трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-[2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-5-карбонил]-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата (0,407 мМоль) в ДХМ (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,93 мл, 12,2 мМоль). Смесь перемешивали в течение 2 часа и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ C18 (5-100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением соединения по **примеру 809**.

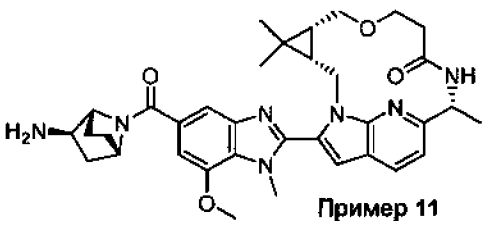
Методика 9 (примеры 10 и 11):

(3~{R},5~{S},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-4,4,12-триметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он (пример 10)

(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-4,4,12-триметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),7-тетраен-10-он (пример 11)



Пример 10



Пример 11

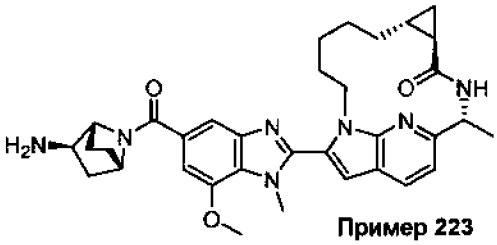
Смесь диастереоизомеров 1:1 **примеров 10** и **11** была получена с применением методики 8 с использованием **L10** вместо **L1a**. Соединения по **примерам 10** и **11** разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ С18 (5 – 100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ), и первый элюируемый пик был произвольно отнесен к (3R,5S)-конфигурации (**пример 10**), а второй пик элюирования пик был отнесен к (3S,5R)-конфигурации (**пример 11**).

* в других случаях диастереоизомерные смеси из Примеров можно разделить с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ или хиральной СФХ.

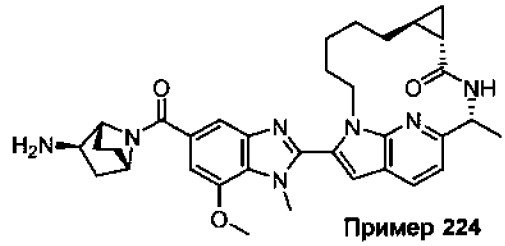
Методика 10 (примеры 223 и 224):

(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он (пример 223)

(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он (пример 224)



Пример 223



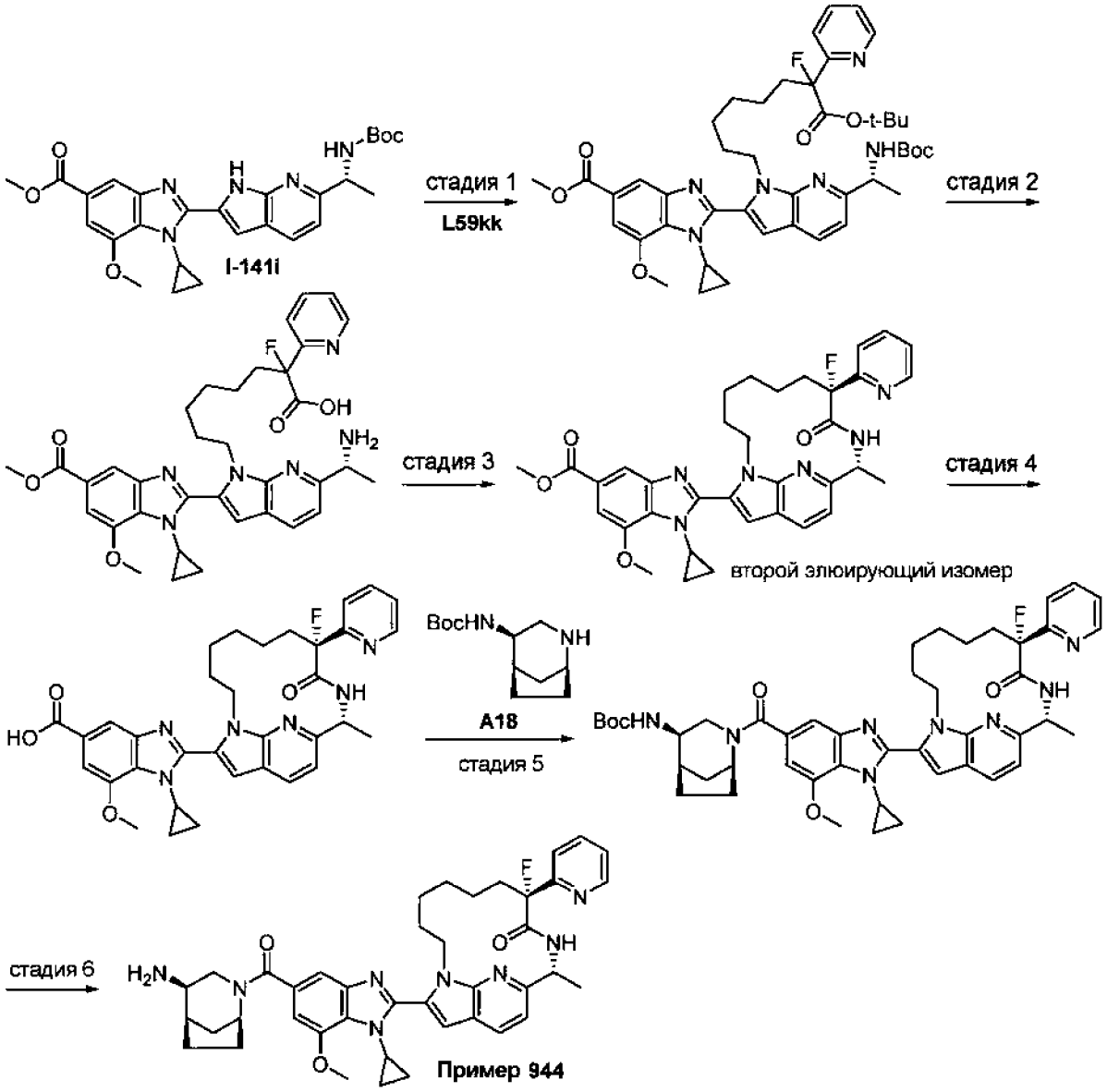
Пример 224

Соединения по **примерам 223** и **224** получали с применением методики 8 с использованием **L20b** вместо **L1a**. После очистки хроматографией на силикагеле на стадии макроциклизации (стадия 3 методики 8) первый элюируемый пик был произвольно отнесен к (5R,7R)-конфигурации, а второй элюируемый пик был отнесен к (5S,7S)-конфигурации. Оба диастереоизомера по отдельности подвергали обработке на стадиях 4–6 методики 8 с получением соединений по **примерам 223** и **224**.

Методика 10 – Дополнительный пример (примеры 944 и 945):

(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (пример 944)

(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (пример 945)



Стадия 1. Смесь метил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-141i**, 0,740 г, 1,46 мМоль), трет-бутил 2-фтор-2-(пиридин-2-ил)-8-(тозилокси)октаноата (**L59kk**,

0,748 г, 1,61 мМоль) и карбоната цезия (1,43 г, 4,39 мМоль) в ДМФ (9,7 мл) перемешивали при 50 °C в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-7-фтор-8-оксо-7-(пиридин-2-ил)октил)-6-((R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 799,5 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору метил 2-(1-(8-(трет-бутокси)-7-фтор-8-оксо-7-(пиридин-2-ил)октил)-6-((R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-циклопропил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,849 г, 1,06 мМоль) в ДХМ (11 мл) добавляли ТФУ (4.1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДХМ и дважды концентрировали с получением неочищенной 8-(6-((R)-1-аминоэтил)-2-(1-циклопропил-7-метокси-5-(метоксикарбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-2-фтор-2-(пиридин-2-ил)октановой кислоты, которую использовали без очистки. ЭР/МС: *m/z* 643,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К смеси 8-(6-((R)-1-аминоэтил)-2-(1-циклопропил-7-метокси-5-(метоксикарбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-2-фтор-2-(пиридин-2-ил)октановой кислоты (0,683 г, 1,06 мМоль) и DIPEA (2,8 мл, 15,9 мМоль) в ДХМ (53 мл) добавляли HATU (0,485 г, 1,28 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Смесь концентрировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле. Первый элюируемый изомер был произвольно отнесен к метил 1-циклопропил-2-[(8S,11R)-8-фтор-11-метил-9-оксо-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-7-метоксибензимидазол-5-карбоксилату. ЭР/МС: *m/z* 625,3 $[M+H]^+$. Второй элюируемый изомер был произвольно отнесен к метил 1-циклопропил-2-[(8R,11R)-8-фтор-11-метил-9-оксо-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-7-метоксибензимидазол-5-карбоксилату. ЭР/МС: *m/z* 625,3 $[M+H]^+$.

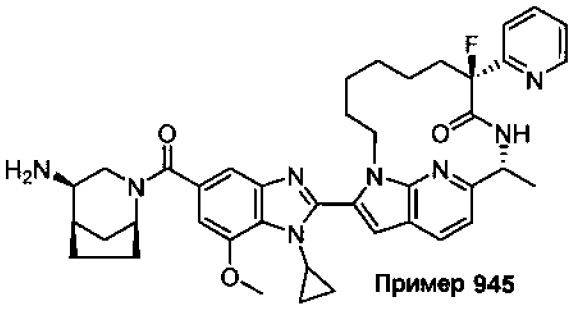
Стадия 4. К раствору метил 1-циклопропил-2-[(8R,11R)-8-фтор-11-метил-9-оксо-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-7-метоксибензимидазол-5-карбоксилат (0,239 г, 0,383 мМоль) в ТГФ (3,1 мл) и MeOH (0,6 мл) добавляли LiOH (1,2 мл 1 М водного раствора, 1,2 мМоль). Смесь перемешивали

при 50 °C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный остаток сушили в вакууме с получением 1-циклопропил-2-[(8R,11R)-8-фтор-11-метил-9-оксо-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-7-метоксибензимидазол-5-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 611,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. К раствору 1-циклопропил-2-[(8R,11R)-8-фтор-11-метил-9-оксо-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-7-метоксибензимидазол-5-карбоновой кислоты (0,234 г, 0,383 мМоль), трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата (**A18**, 0,095 г, 0,421 мМоль) и DIPEA (0,33 мл, 1,92 мМоль) в ДМФ (1,9 мл) добавляли HATU (0,219 г, 0,575 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем разводили водой (~10 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением трет-бутил-N-[(1S,4R,5R)-2-[1-циклопропил-2-[(8R,11R)-8-фтор-11-метил-9-оксо-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-7-метоксибензимидазол-5-карбонил]-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 819,5 $[M+H]^+$.

Стадия 6. К раствору трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-[1-циклопропил-2-[(8R,11R)-8-фтор-11-метил-9-оксо-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-7-метоксибензимидазол-5-карбонил]-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата (0,271 г, 0,330 мМоль) в ДХМ (1,6 мл) добавляли ТФУ (1,6 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения по **примеру 944**.

Соединение по **примеру 945** получали в соответствии со стадиями 4–6 методики, описанной выше, с использованием метил-1-циклопропил-2-[(8S,11R)-8-фтор-11-метил-9-оксо-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-7-метоксибензимидазол-5-карбоксилата (первый элюирующийся изомер со стадии 3 этой методики).

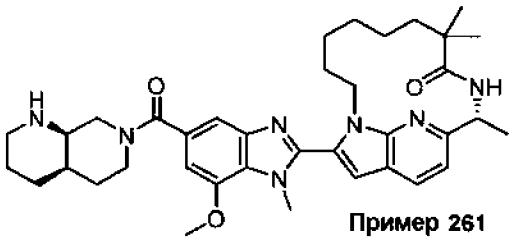


Пример 945

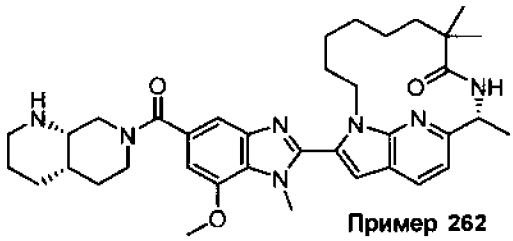
Методика 11 (примеры 261 и 262):

(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{R},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,6,8,8~{a}-октагидро-1~{H}-1,7-нафтиридин-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (пример 261)

(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{S},8~{a}~{S})-2,3,4,4~{a},5,6,8,8~{a}-октагидро-1~{H}-1,7-нафтиридин-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (пример 262)



Пример 261



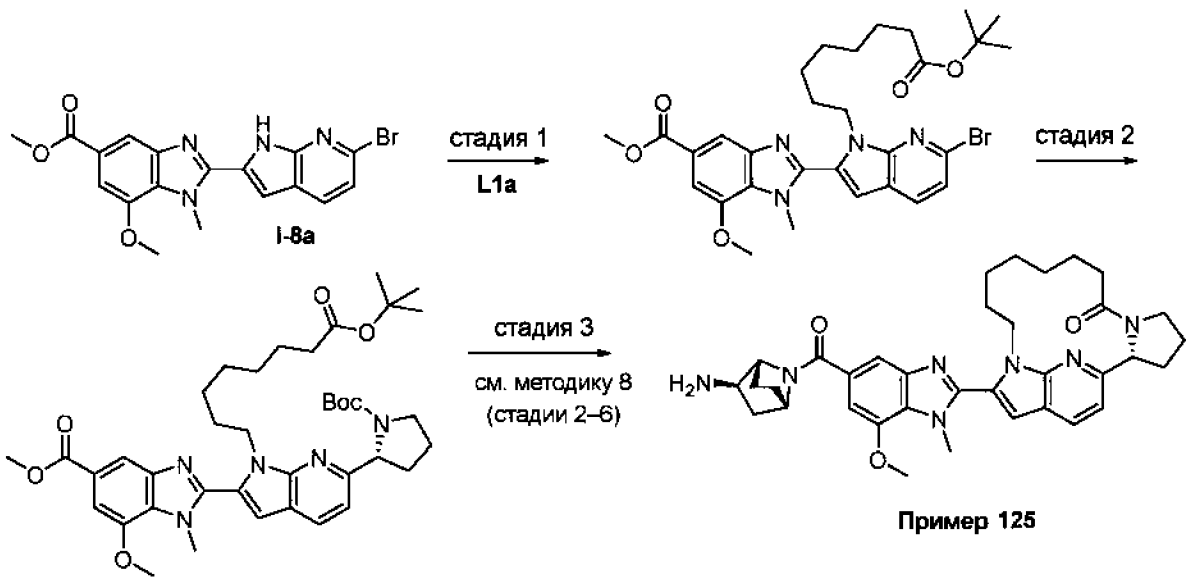
Пример 262

Смесь диастереоизомеров 1:1 **примеров 261** и **262** была получена в соответствии с методикой 8 с использованием **L4a** и **A7**. **Примеры 261** и **262** разделяли с помощью хиральной СФХ. Первый элюируемый пик был произвольно отнесен к (4aR,8aR)-конфигурации (**пример 261**), а второй элюируемый пик — к (4aS,8aS)-конфигурации (**пример 262**).

*В других случаях диастереоизомерные смеси из Примеров можно разделить с помощью препаративной ВЭЖХ или препаративной хиральной СФХ.

Методика 12 (пример 125):

(2~{R})-16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,15,21-триазатетрацикло[13.5.2.0^{2,6}.0^{18,22}]докоза-1(21),16,18(22),19-тетраен-7-он



Стадия 1. 2-[6-бром-1-(8-трет-бутокси-8-оксооктил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилат получали согласно методике 8, стадия 1, с использованием метил 2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-8a**) и трет-бутил 8-бромоктаноата (**L1a**). ЭР/МС: *m/z* 613,1, 615,1 $[M+H]^+$.

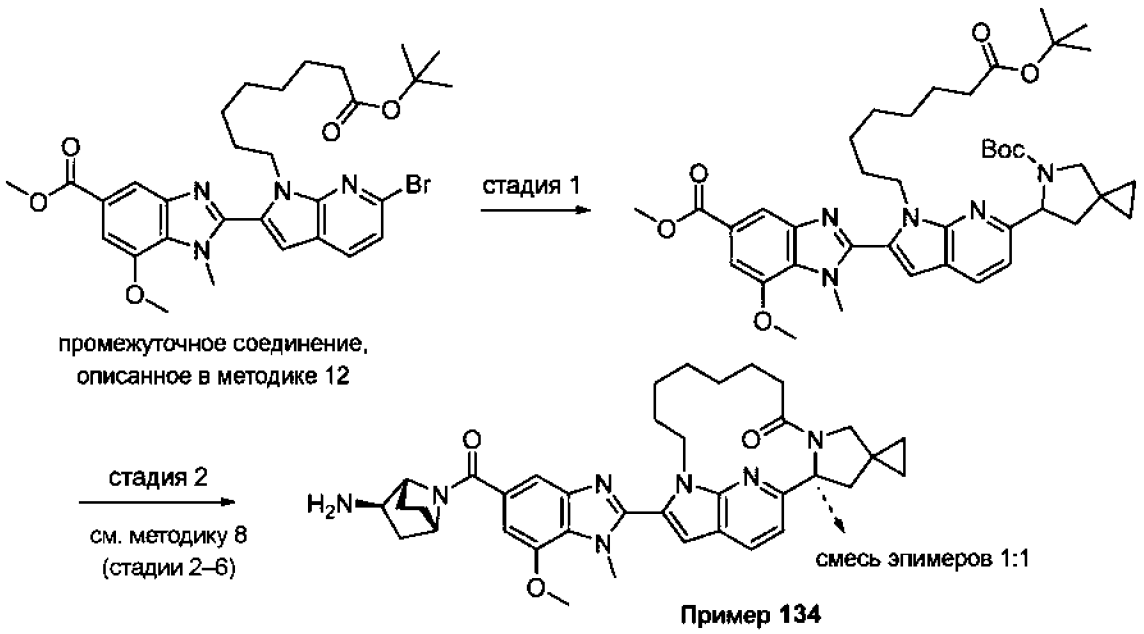
Стадия 2. К раствору N-Boc-пирролидина (0,075 мл, 0,43 мМоль) и (-)-спартеина (0,098 мл, 0,43 мМоль) в MTBE (1 мл) при -78 °C по каплям добавляли s-BuLi (1,4 M в циклогексане, 0,31 мл, 0,43 мМоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при -78 °C. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор $ZnCl_2$ (0,5 M в ТГФ, 0,51 мл, 0,26 мМоль) при перемешивании. Полученную суспензию перемешивали при -78 °C в течение 30 минут, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. К этой смеси добавляли метил 2-[6-бром-1-(8-трет-бутокси-8-оксооктил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил -бензимидазол-5-карбоксилат (120 мг, 0,19 мМоль), ацетат палладия(II) (5 мг, 0,02 мМоль), три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (7 мг, 0,02 мМоль) и диоксан (1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит и адсорбировали на силикагеле. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (50-100% EtOAc в гексане) позволила получить метил 2-[1-(8-трет-бутокси-8-оксооктил)-6-[(1R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 704,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение **по примеру 125** было получено в соответствии со стадиями 2–6 методики 8 с использованием метил 2-[1-(8-трет-бутокси-8-оксооктил)-6-[(1R)-1-трет-

бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата.

Методика 13 (пример 134):

16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]спиро[6,15,21-триазатетрацикло[13.5.2.0^{2,6}.0^{18,22}]докоза-1(21),16,18(22),19-тетраен-4,1'-циклопропан]-7-он (1:1 смесь эпимеров)



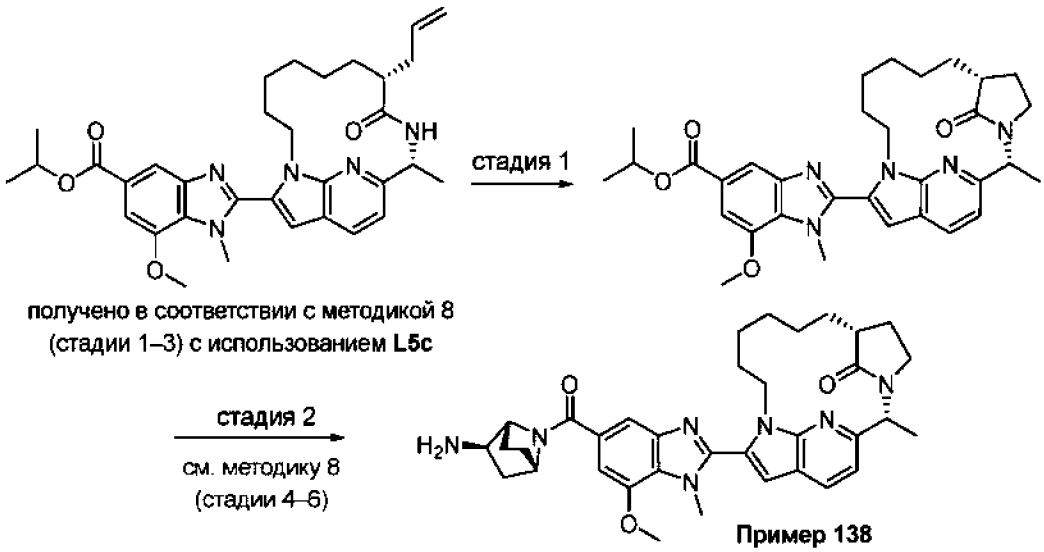
Пример 134

Стадия 1. Раствор метил 2-[6-бром-1-(8-трет-бутокси-8-оксооктил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,16 мМоль), (6S)-5-трет-бутоксикарбонил-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (120 мг, 0,49 мМоль), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)$ (5 мг, 0,0049 мМоль), раствор 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина и хлорида никеля(II), диметоксиэтанового аддукта в ДМСО (по 0,01 М каждого из 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина и хлорида никеля (II), аддукта диметоксиэтана, 0,13 мл, 0,0013 мМоль) в ДМСО (8 мл) дегазировали барботированием азота в течение 15 мин. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали в реакторе с синим светодиодом (ACS Cent. Sci. 2017, 36, 647-653) в течение ночи. К смеси добавляли солевой раствор и водный слой дважды промывали EtOAc. Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и адсорбировали на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (0-100 EtOAc в гексане) с получением метил 2-[6-(5-трет-бутоксикарбонил-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)-1-(8-трет-бутокси-8-оксооктил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: 730,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2. Соединение по **примеру 134** было получено в соответствии со стадиями 2–6 методики 8 с использованием метил 2-[6-(5-трет-бутоксикарбонил-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)-1-(8-трет-бутокси-8-оксо-октил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата.

Методика 14 (пример 138):

(2~{R},6~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.1^{3,6}.0^{16,20}]генэйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-21-он



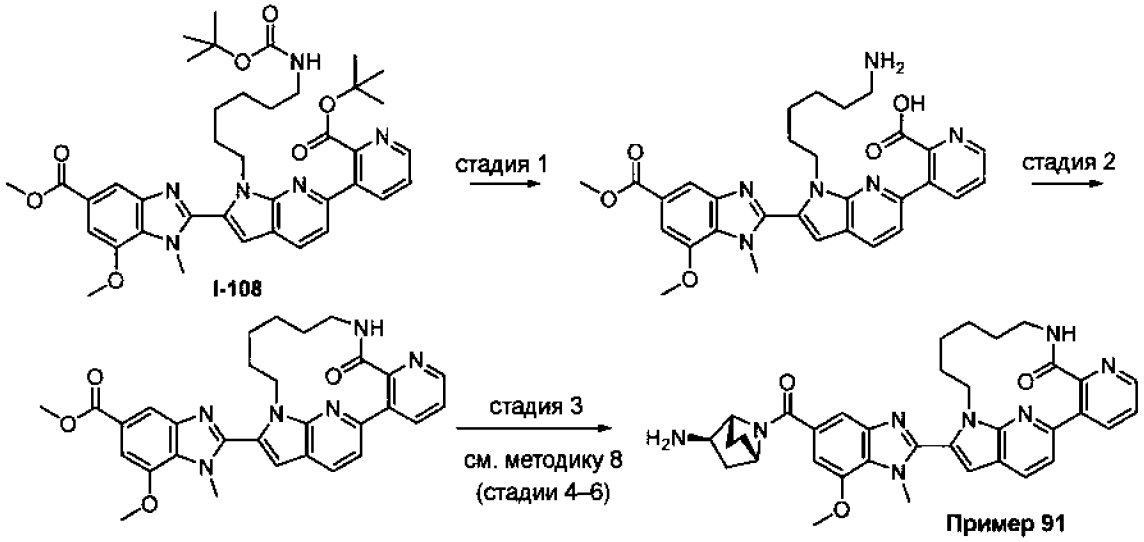
Стадия 1. К смеси изопропил 2-[(8R,11R)-8-аллил-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15 (18), 16-тетраен-17-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата (получено в соответствии с методикой 8 (стадии 1–3) с использованием **L5c**) (140 мг, 0,25 мМоль), 2,6-лутидина (0,056 мл, 0,49 мМоль) и периодата натрия (210 мг, 1,0 мМоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли осмат калия(VI) (5 мг, 0,012 мМоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. К реакционной смеси добавляли солевой раствор и водный слой трижды промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в ДХМ (1 мл) и охлаждали до 0 °C. К этому раствору добавляли ТФУ (0,49 мл, 6,3 мМоль) и триэтилсилан (0,50 мл, 3,2 мМоль). Раствор перемешивали при 0 °C в течение 3 часов и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и насыщенном растворе бикарбоната натрия и дважды промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и адсорбировали на силикагеле. Очистка хроматографией на силикагеле (50–100% EtOAc в гексане, затем 0-30% MeOH в EtOAc) позволила получить изопропил 7-метокси-1-

метил-2-[(2R,6R)-2-метил-21-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.13,6.016,20]генэйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 558,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Соединение по **примеру 138** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(2R,6R)-2-метил-21-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.13,6.016,20]генэйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксилата.

Методика 15 (пример 91):

17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он



Стадия 1. К раствору метил 2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-(2-(трет-бутоксикарбонил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-108**, 172 мг, 0,24 мМоль) в MeCN (4 мл) добавляли HCl (4 М раствор в диоксане, 1,55 мл, 6,2 мМоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды до полного завершения реакции, затем концентрировали с получением неочищенной 3-(1-(6-аминогексил)-2-(7-метокси-5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиколиновой кислоты, которую использовали непосредственно на стадии 2. ЭР/МС: *m/z* 556,9 $[M+H]^+$.

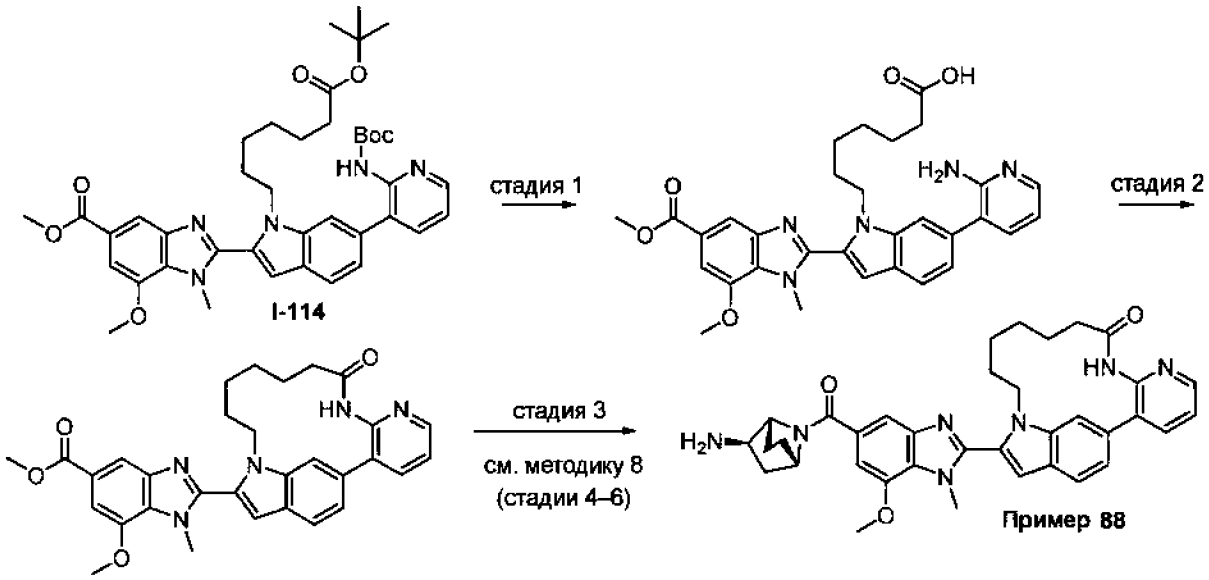
Стадия 2. К раствору 3-(1-(6-аминогексил)-2-(7-метокси-5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиколиновой кислоты (0,24 мМоль, неочищенная из предыдущей реакции) в ДХМ (12 мл), добавляли N-метилморфолин (0,21 мл, 1,92 мМоль), а затем HATU (110 мг, 0,29 мМоль). Смесь

перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов, затем выливали в воду и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты адсорбировали на Isolute, концентрировали, и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 3:1 EtOAc/EtOH с 0,25% триэтиламином в гептане) с получением метил-7-метокси-1-метил-2-(8-оксо-6,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.02,7.019,23]трикоза-1(22),2(7),3,5,17,19(23),20-гептаен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 539,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение по **примеру 91** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием метил-7-метокси-1-метил-2-(8-оксо-6,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.02,7.019,23]трикоза-1(22),2(7),3,5,17,19(23),20-гептаен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата.

Методика 16 (пример 88):

17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,8,16-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он



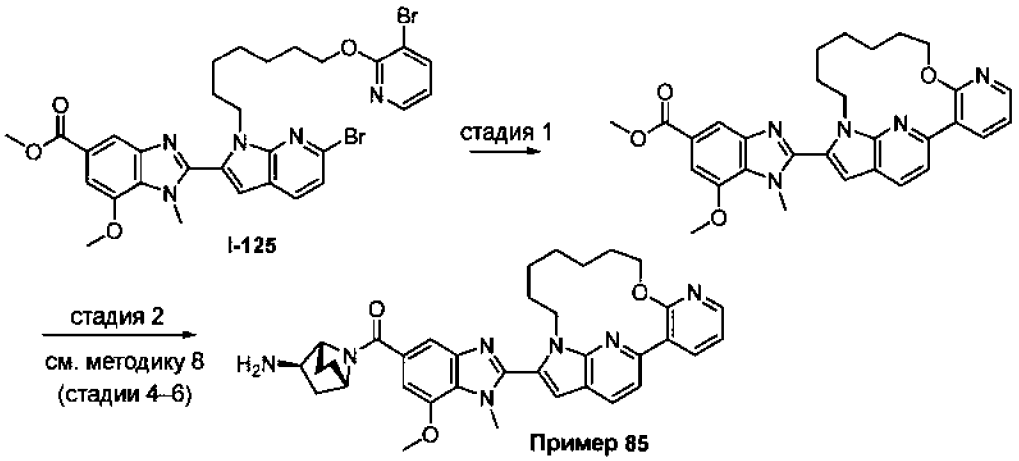
Стадия 1. Согласно стадии 1 методики 15 с использованием метил 2-(1-(7-(трет-бутокси)-7-оксогептил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-114**, 0,20 мМоль). Реакционную смесь концентрировали с получением 7-(6-(2-аминопиридин-3-ил)-2-(7-метокси-5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индол-1-ил)гептановой кислоты, которую использовали на стадии 2 без очистки. ЭР/МС: *m/z* 556,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору 7-(6-(2-аминопиридин-3-ил)-2-(7-метокси-5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индол-1-ил)гептановой кислоты (0,20 мМоль, неочищенная из предыдущей реакции) в ДХМ (8 мл) добавляли DIPEA (0,35 мл, 2,0 мМоль), а затем HATU (114 мг, 0,30 мМоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 дней, затем концентрировали, растворяли в EtOAc и промывали водой, водн. $NaHCO_3$, затем солевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали 2 раза с помощью ДХМ. Объединенные экстракты адсорбировали на Isolute, концентрировали, и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 3:1 EtOAc/EtOH с 0,25% триэтиламином в гептане) с получением метил-7-метокси-1-метил-2-(9-оксо-6,8,16-триазатетрацикло[14.5.2.02,7.019,23]трикоза-1(22),2(7),3,5,17,19(23),20-гептаен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 538,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение по **примеру 88** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием метил-7-метокси-1-метил-2-(9-оксо-6,8,16-триазатетрацикло[14.5.2.02,7.019,23]трикоза-1(22),2(7),3,5,17,19(23),20-гептаен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата.

Методика 17 (пример 85):

[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-[7-метокси-1-метил-2-(8-окса-6,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-17-ил)бензимидазол-5-ил]метанон



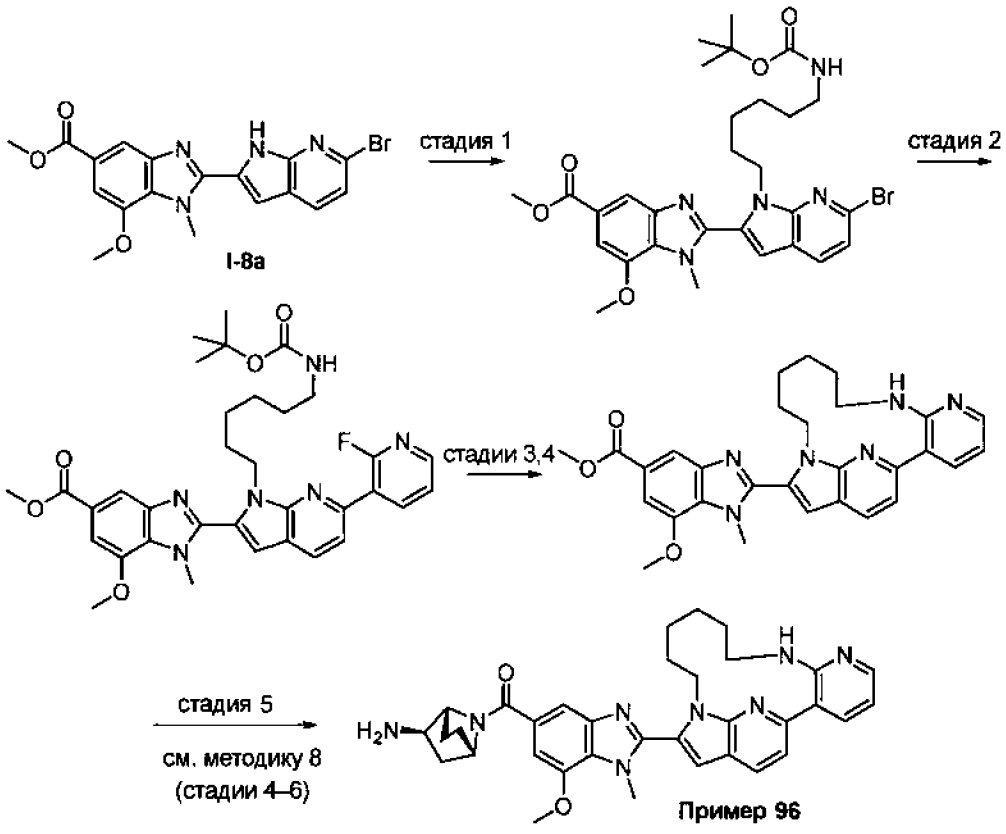
Стадия 1. Смесь метил 2-(6-бром-1-(7-((3-бромпиридин-2-ил)окси)гептил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7- метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-125**, 52 мг, 0,076 мМоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (23 мг, 0,091 мМоль), дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорметана (6 мг, 0,008 мМоль) и ацетата калия (22 мг, 0,23 мМоль) суспендировали в диоксане (6 мл). Через смесь барботировали

N_2, затем реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексане) с получением метил-7-метокси-1-метил-2-(8-окса-6,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.02,7.019,23]трикоза-1(22),2(7),3,5,17,19(23),20-гептаен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 526,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Соединение по **примеру 85** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием метил-7-метокси-1-метил-2-(8-окса-6,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.02,7.019,23]трикоза-1(22),2(7),3,5,17,19(23),20-гептаен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата.

Методика 18 (пример 96):

[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-[7-метокси-1-метил-2-(6,8,15,21-тетразатетрацикло[13.5.2.0^{2,7}.0^{18,22}]докоза-1(21),2,4,6,16,18(22),19-гептаен-16-ил)бензимидазол-5-ил]метанон



Стадия 1. К смеси метил 2-(6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-8a**, 250 мг, 0,60 мМоль), трет-бутил N-(6-бромгексил)карбамата (202 мг, 0,72 мМоль) и карбоната цезия (588 мг, 1,8 мМоль) добавляли 2,5 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей

среды в течение ночи, затем нагревали до 60 °C в течение 1 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь выливали в EtOAc и промывали водой, затем солевым раствором. Органическую фазу концентрировали, адсорбировали на Isolute и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc / гексан) с получением метил 2-(6-бром-1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 614,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Согласно стадии 2 **I-108** с использованием метил-2-(6-бром-1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,16 мМоль), 2-фторпиридин-3-бороновой кислоты (34 мг, 0,24 мМоль) и перемешивания при 100 °C в течение 3 часов. Очистка хроматографией на силикагеле (элюент: 3:1 EtOAc/EtOH с 0,25% триэтиламин в гексане) с получением метил-2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-(2-фторпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 631,3 $[M+H]^+$.

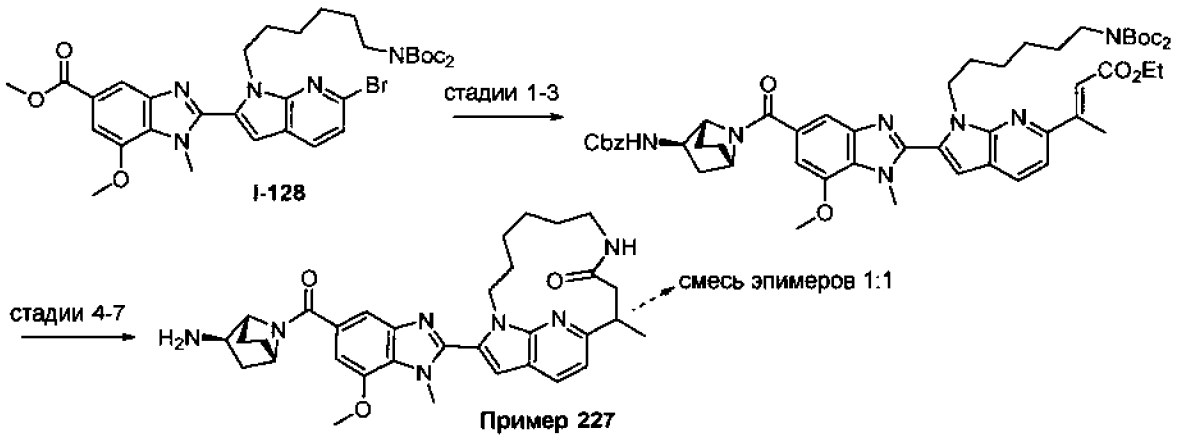
Стадия 3. Согласно стадии 1 методики 15 с использованием метил-2-(1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексил)-6-(2-фторпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (96 мг, 0,15 мМоль). Реакционную смесь концентрировали и использовали на стадии 4 без очистки. ЭР/МС: *m/z* 531,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К раствору метил 2-(1-(6-аминогексил)-6-(2-фторпиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,10 мМоль, неочищенный из предыдущей реакции) в ДМСО (5 мл) добавляли карбонат калия (133 мг, 10,0 мМоль). Смесь нагревали до 100 °C в течение 18 часов. После охлаждения добавляли воду с получением твердого вещества желтого цвета, которое собирали фильтрованием. Водный фильтрат дважды экстрагировали EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Твердые вещества и экстракты объединяли и использовали на следующей стадии без очистки. ЭР/МС: *m/z* 511,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Соединение по **примеру 96** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием метил-7-метокси-1-метил-2-(6,8,15,21-тетразатетрацикло[13.5.2.02,7.018,22]докоза-1(21),2(7),3,5,16,18(22),19-гептаен-16-ил)бензимидазол-5-карбоксилата.

Методика 19 (пример 227):

17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,8,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (смесь эпимеров 1:1)



Стадия 1. 2-[1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]-6-бромпирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилат (100 мг, 0,14 мМоль), этил (Z)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-2-еноат (67 мг, 0,28 мМоль) и K_3PO_4 (89 мг, 0,42 мМоль) загружали в сосуд и суспендировали в ТГФ/H_2O (10:1, 5,5 мл). Полученную смесь дегазировали Ar в течение 5 минут, после чего добавляли XPhos Pd G3 (5,9 мг, 0,07 мМоль) и сосуд герметично закрывали. Смесь нагревали до 90 °C в течение 5 часов, а затем снова охлаждали до комнатной температуры. После обработки водой остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0–15%) с получением метил 2-[1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]-6-[(E)-3-этокси-1-метил-3-оксопроп-1-енил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата.

Стадия 2. 2-[1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]-6-[(E)-3-этокси-1-метил-3-оксо-проп-1-енил]пироло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилат (91 мг, 0,12 мМоль) растворяли в ТГФ (1,2 мл) и добавляли раствор LiOH (2 М, 0,10 мл). Полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи, затем снова охлаждали до комнатной температуры и гасили HCl в диоксане (4 н., 0,1 мл). После выпаривания досуха остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH 0-4%) с получением метил 2-[1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]-6-[(E)-3-этокси-1-метил-3-оксо-проп-1-енил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата.

Стадия 3. Метил 2-[1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]-6-[(E)-3-этокси-1-метил-3-оксо-проп-1-енил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилат (45 мг, 0,06 мМоль) растворяли в ДМФ (0,5 мл) и добавляли DIPEA (23 мг, 0,15 мМоль), затем HATU (21 мг, 0,09 мМоль) и бензил ((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат (A4, 30 мг, 0,12 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем обрабатывали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 5–100%) с получением этил (E)-3-[2-[5-[2-(бензилоксикарбониламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]бут-2-еноата.

Стадия 4. Pd/C (5% масс./масс., 50 мг) добавляли к раствору этил (E)-3-[2-[5-[2-(бензилоксикарбониламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-2-ил]-1-[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил]пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]бут-2-еноата (50 мг, 0,53 мМоль) в EtOAc (1 мл). Реакционный сосуд продували N_2, а затем помещали в атмосферу H_2 до полного преобразования по данным анализа методом ЖХМС. Реакционный сосуд продували N_2 и гетерогенную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали, чтобы получить неочищенный остаток, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5. Вышеупомянутый остаток растворяли в ТГФ/MeOH (1:1, 1 мл) и добавляли раствор LiOH (2 М, 0,2 мл). Полученный раствор энергично перемешивали при 90 °C в течение 48 часов. Затем смесь выпаривали досуха и остаток суспендировали в ДХМ. Добавляли HCl в диоксане (4 н., 0,3 мл) и через 5 минут смесь выпаривали досуха при 40°C с получением неочищенной 3-[1-(6-аминогексил)-2-[5-[2-(бензилоксикарбониламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-2-ил]пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил]бутановой кислоты.

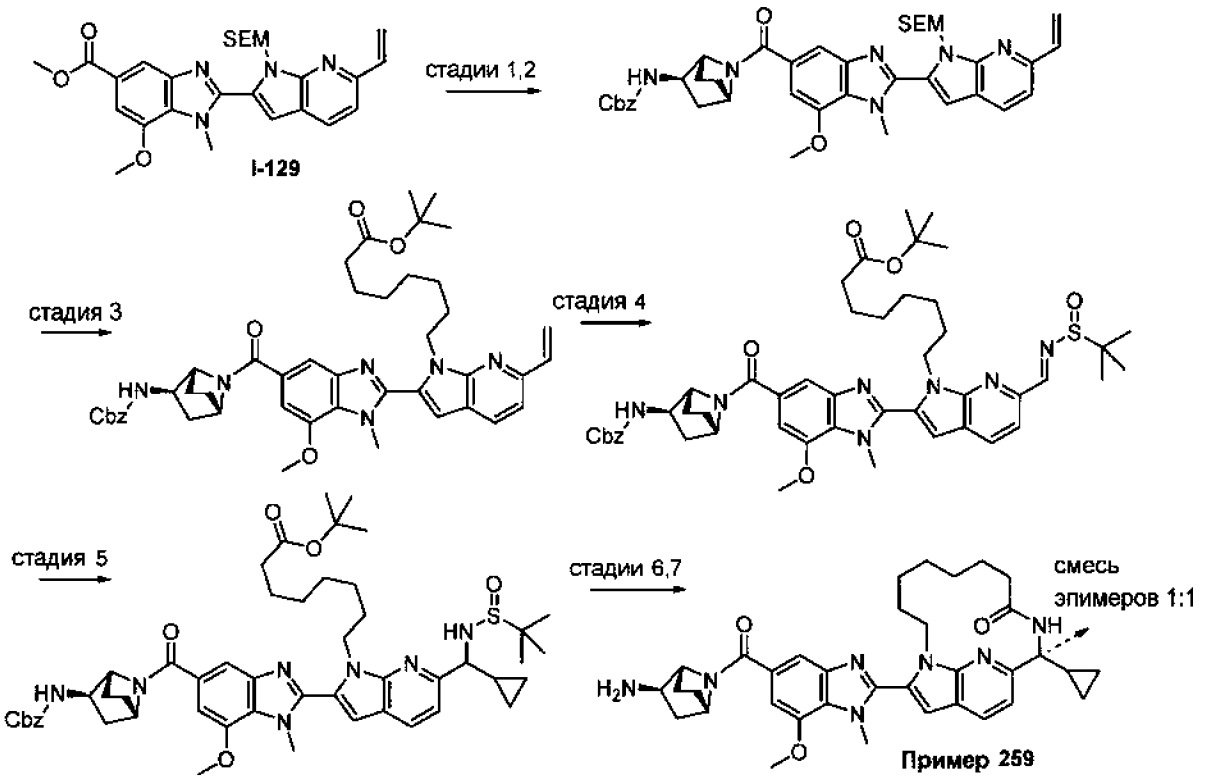
Стадия 6. Неочищенную кислоту растворяли в ДМФ (0,5 мл) и добавляли DIPEA (21 мг, 0,16 мМоль), а затем HATU (30 мг, 0,08 мМоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду и этилацетат. После обычной обработки неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 10-100%) с получением бензил N-[(1R,2R,4S)-7-[7-метокси-1-метил-2-(11-метил-9-оксо-1,8,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-карбонил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамата.

Стадия 7. Бензил N-[(1R,2R,4S)-7-[7-метокси-1-метил-2-(11-метил-9-оксо-1,8,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-

5-карбонил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамат (16 мг, 0,02 мМоль) растворяли в EtOAc/MeOH (1:1, 1 мл) и добавляли каплю ТФУ. Затем добавляли Pd/C (5% масс./масс., 16 мг) и реакционный сосуд продували N_2, а затем помещали в атмосферу H_2 до полного превращения. Затем неочищенную смесь фильтровали и после выпаривания неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения по **примеру 227** в виде смеси эпимеров 1:1.

Методика 20 (пример 259):

17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-циклопропил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (смесь эпимеров 1:1)



Стадия 1. Метил 7-метокси-1-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (903 мг) растворяли в ТГФ (30 мл) и MeOH (15 мл). Добавляли воду (15 мл) и $LiOH•H_2O$ (630 мг, 15 мМоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили добавлением 6 н. Водного раствора HCl (2,75 мл) и разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-

метокси-1-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

Стадия 2. 7-метокси-1-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (877 мг) растворяли в ДМФ(12 мл) и добавляли бензил ((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат (**A4**, 550 мг, 1,95 мМоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,28 мл, 7,33 мМоль) и HATU (1045 мг, 2,75 мМоль). Через 30 минут реакционную смесь разводили водой и полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением бензил ((1R,2R,4S)-7-(7-метокси-1-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 707,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Трифторуксусную кислоту (1,20 мл, 15,6 мМоль) добавляли к раствору бензил-((1R,2R,4S)-7-(7-метокси-1-метил-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (550 мг, 0,778 мМоль). Через 19 часов добавляли еще 0,2 мл ТФУ. Через 1 час реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме. Этот остаток растворяли в ДМФ (5 мл) и добавляли трет-бутил-8-бромоктаноат (**L1a**, 522 мг, 1,87 мМоль) и карбонат цезия (1288 мг, 3,96 мМоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 21 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–6% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил 8-(2-(5-((1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октаноата. ЭР/МС: *m/z* 775,0 $[M+H]^+$.

Стадия 4. трет-бутил 8-(2-(5-((1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-винил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октаноат (250 мг, 0,323 мМоль) растворяли в ТГФ (5,5 мл) и воде (4 мл). Добавляли осмат(IV) калия (6 мг, 0,0161 мМоль) и периодат натрия (248 мг, 1,16 мМоль). Через 4 часа добавляли воду и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением трет-бутил-8-(2-(5-((1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-

метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-((E)-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октаноата. Остаток растворяли в ДХМ (8 мл) и добавляли $CuSO_4$ (487 мг, 1,95 мМоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамид (123 мг, 1,01 мМоль). После перемешивания при 45 °C в течение 22 часов реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-8-(2-(5-((1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-((E)-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октаноата. ЭР/МС: *m/z* 880,0 $[M+H]^+$.

Стадия 5. К раствору трет-бутил 8-(2-(5-((1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-((E)-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-1-ил)октаноата (76 мг, 0,086 мМоль) при -40 °C в MeTHF (4 мл) добавляли 1M раствор циклопропилмагния бромида в 2-MeTHF (0,7 мл, 0,7 мМоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-8-(2-(5-((1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-(((трет-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октаноата (74 мг, 90%), который использовали без очистки. ЭР/МС: *m/z* 922,1 $[M+H]^+$.

Стадия 6. Раствор HCl в диоксане (4 н., 0,40 мл, 1,6 мМоль) добавляли к раствору трет-бутил 8-(2-(5-((1R,2R,4S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-6-(((трет-бутилсульфинил)амино)(циклопропил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октаноата (74 мг, 0,0802 мМоль) в ДХМ (5 мл). Через 17 часов добавляли ТФУ (0,80 мл, 10,5 мМоль). Через 5 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДМФ (4 мл) и добавляли DIPEA (0,11 мл, 0,64 мМоль) и HATU (46 мг, 0,12 мМоль). Через 2 часа смесь разводили водой и ДХМ, и разделяли слои. Водный раствор экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-N-[(1R,2R,4S)-7-[2-(11-циклопропил-9-

оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбонил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамата, который использовали без очистки. ЭР/МС: *m/z* 744,5 $[M+H]^+$.

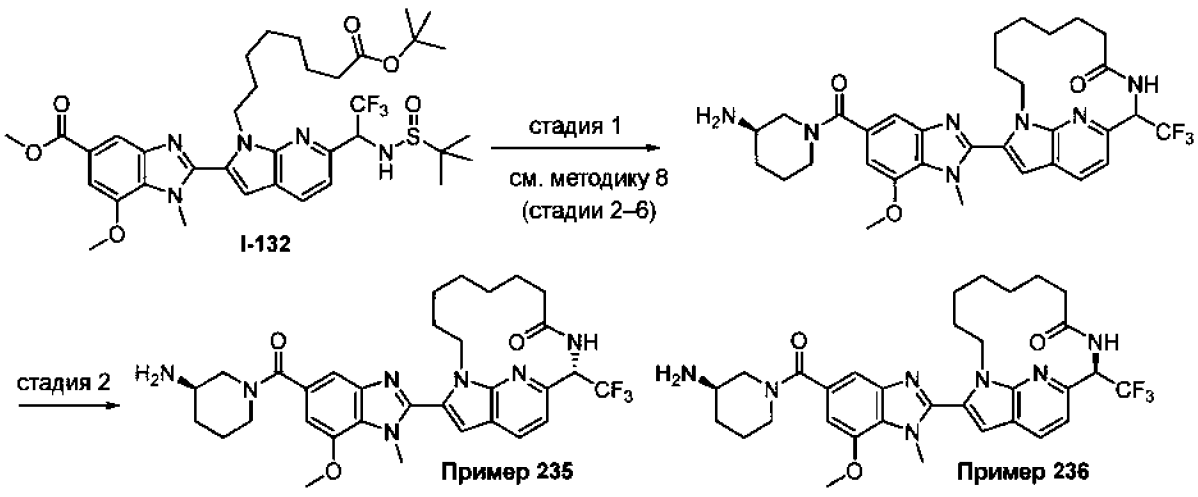
Стадия 7. Смесь бензил N-[(1R,2R,4S)-7-[2-(11-циклопропил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбонил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамата (60 мг, 0,08 мМоль), ТФУ (2 капли) и 10% Pd/C (35 мг, 0,033 мМоль) в этаноле (4 мл) гидрировали в атмосфере водорода в течение 21 часа. Затем смесь нагревали при 45 °C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN *0,1% ТФУ) с получением соединения по **примеру 259**.

Методика 21 (примеры 235 и 236):

(11~{S})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (пример 235)

(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (пример 236)



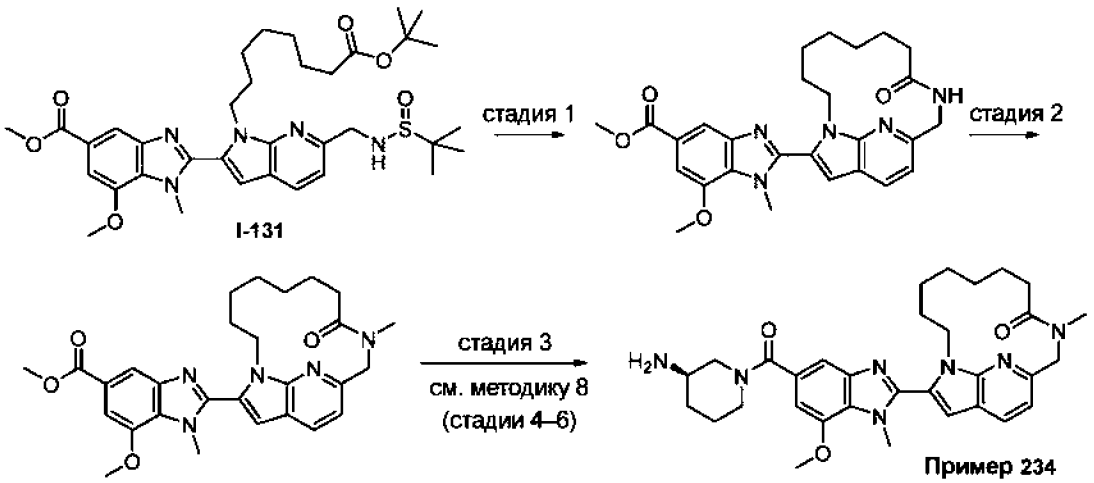
Стадия 1. 17-[5-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-

12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он получали в соответствии со стадиями 2–6 методики 8 с использованием **I-132 и A1.01**.

Стадия 2. Примеры 235 и **236** разделяли с помощью хиральной СФХ. Первый элюируемый пик был отнесен к (11S)-конфигурации (**пример 235**), а второй элюируемый пик — к (11R)-конфигурации (**пример 236**). Примечание: Некоторые примеры не были разделены с помощью хиральной СФХ и были протестированы как эпимерные смеси.

Методика 22 (пример 234):

17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он



Стадия 1. метил 7-метокси-1-метил-2-(9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадиями 2–3 методики 8 с использованием **I-131**. ЭР/МС: *m/z* 490,4 $[M+H]^+$.

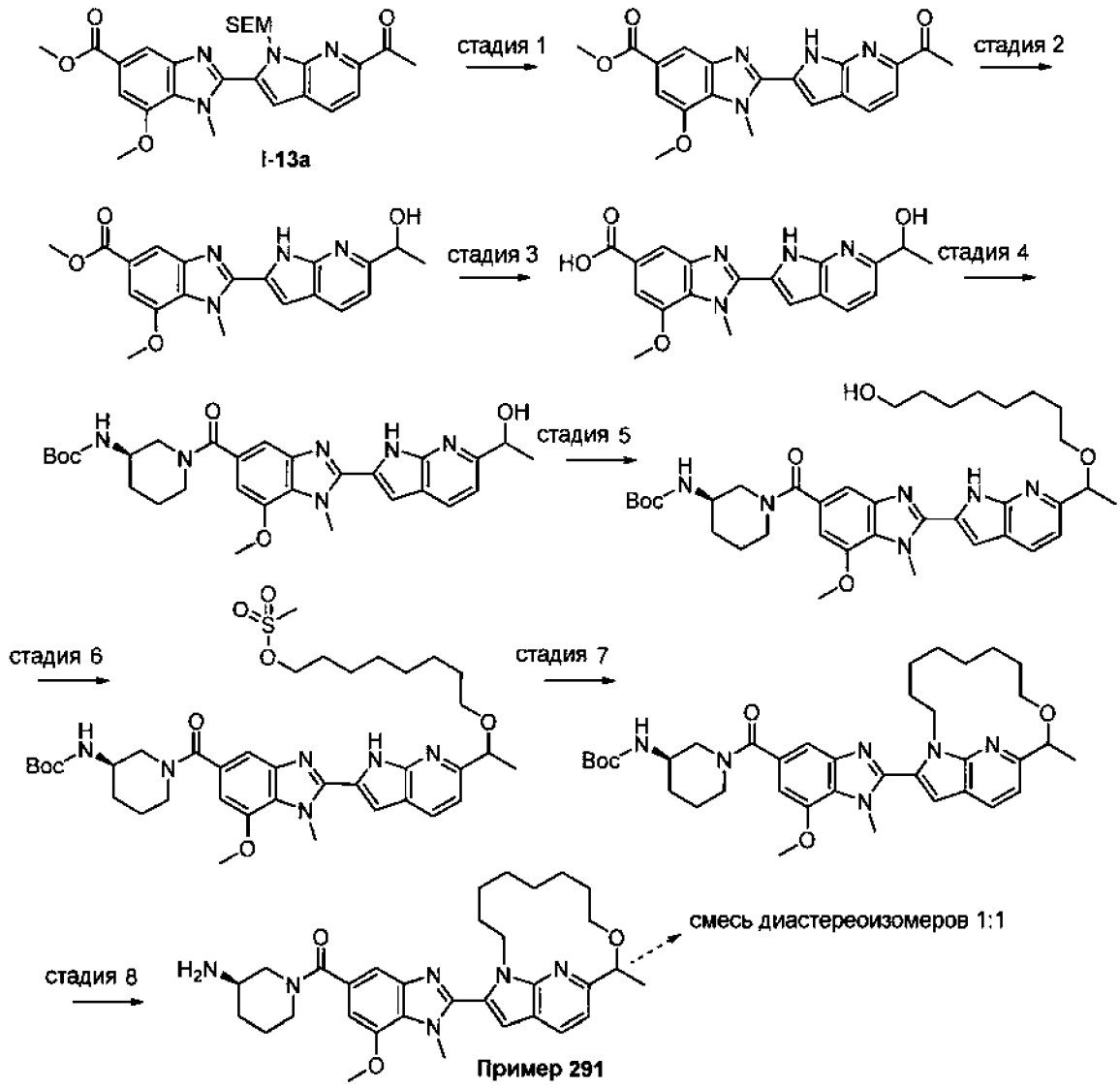
Стадия 2. Гидрид натрия (60% дисперсия, 20 мг, 0,50 мМоль) добавляли к охлажденному раствору метил 7-метокси-1-метил-2-(9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата (60 мг, 0,123 мМоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °C. Через 20 минут добавляли йодметан (0,031 мл, 0,490 мМоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 7-метокси-1-метил-2-(10-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-

12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата, который использовали без очистки. ЭР/МС: *m/z* 504,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение по **примеру 234** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием **A1.01** и метил 7-метокси-1-метил-2-(10-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-карбоксилата.

Методика 23 (пример 291):

[(3~{R})-3-амино-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-(11-метил-10-окса-1,19-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-ил]метанон (смесь эпимеров 1:1)



Стадия 1. Раствор метил 2-[6-ацетил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата (0,15 г, 0,29 мМоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали в течение 6

часов. Смесь концентрировали, разводили MeTHF (10 мл) и промывали 1 М раствором NaOH (5 мл), а затем водой (2 х 5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный метил 2-(6-ацетил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 379,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору метил 2-(6-ацетил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,11 г, 0,29 мМоль) в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли 1 М борана в ТГФ (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 8 часов. Смесь гасили метанолом (10 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в метаноле и перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и неочищенный метил 2-(6-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 381,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Раствор метил 2-(6-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,11 г, 0,29 мМоль), метанола (2 мл) и 10 М раствор NaOH (0,2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, разводили водой и подкисляли до pH~3 с помощью 1 М HCl (водн.). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат экстрагировали MeTHF (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Твердые вещества объединяли и неочищенную 2-(6-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 367,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К раствору 2-(6-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,27 мМоль), трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамата (**A1.01**, 82 мг, 0,41 мМоль) и $EtN(i\text{-}Pr)_2$ (96 μл, 0,55 мМоль) в ДМФ (1 мл) добавляли HATU (156 мг, 0,41 мМоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, разводили EtOAc (20 мл) и промывали 5% LiCl (водн., 20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием метанола в дихлорметане (0–20%) с получением трет-бутил-((3R)-1-(2-(6-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-

7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 549,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. К раствору трет-бутил ((3R)-1-(2-(6-(1-((8-гидроксиоктил)окси)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (65 мг, 0,12 мМоль) и $EtN(i\text{-}Pr)_2$ (110 мкл, 0,47 мМоль) в DCE (0,3 мл) добавляли раствор ангидрида метансульфоновой кислоты (41 мг, 0,24 мМоль) в DCE (0,2 мл) при 0 °C. После перемешивания в течение 5 минут добавляли октан-1,8-диол (173 мг, 1,18 мМоль) и реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (26 мг, 0,12 мМоль). После перемешивания в течение 5 минут неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием метанола в дихлорметане с получением трет-бутил-((3R)-1-(2-(6-(1-((8-гидроксиоктил)окси)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата. ЭР/МС: *m/z* 677,4 $[M+H]^+$.

Стадия 6. К раствору трет-бутил-((3R)-1-(2-(6-(1-((8-гидроксиоктил)окси)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (60 мг, 0,088 мМоль) и $EtN(i\text{-}Pr)_2$ (41 μл, 176 μмоль) в дихлорметане (1,3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (6,8 μл, 89 μмоль). После перемешивания в течение 30 минут неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием метанола в дихлорметане с получением 8-(1-(2-(5-((R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этокси)октилметансульфоната. ЭР/МС: *m/z* 755,4 $[M+H]^+$.

Стадия 7. К раствору трет-бутил-((3R)-1-(7-метокси-1-метил-2-(2-метил-11H-3-окса-1(6,1)-пирроло[2,3-b]пиридинациклоундекафан-12-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (60 мг, 79 μмоль) в ДМФ (1,8 мл) добавляли гидрид натрия (8 мг, 340 μмоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 18 часов. Смесь выливали в 5% LiCl (водн., 10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой промывали 5% LiCl (водн., 10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 659,4 $[M+H]^+$.

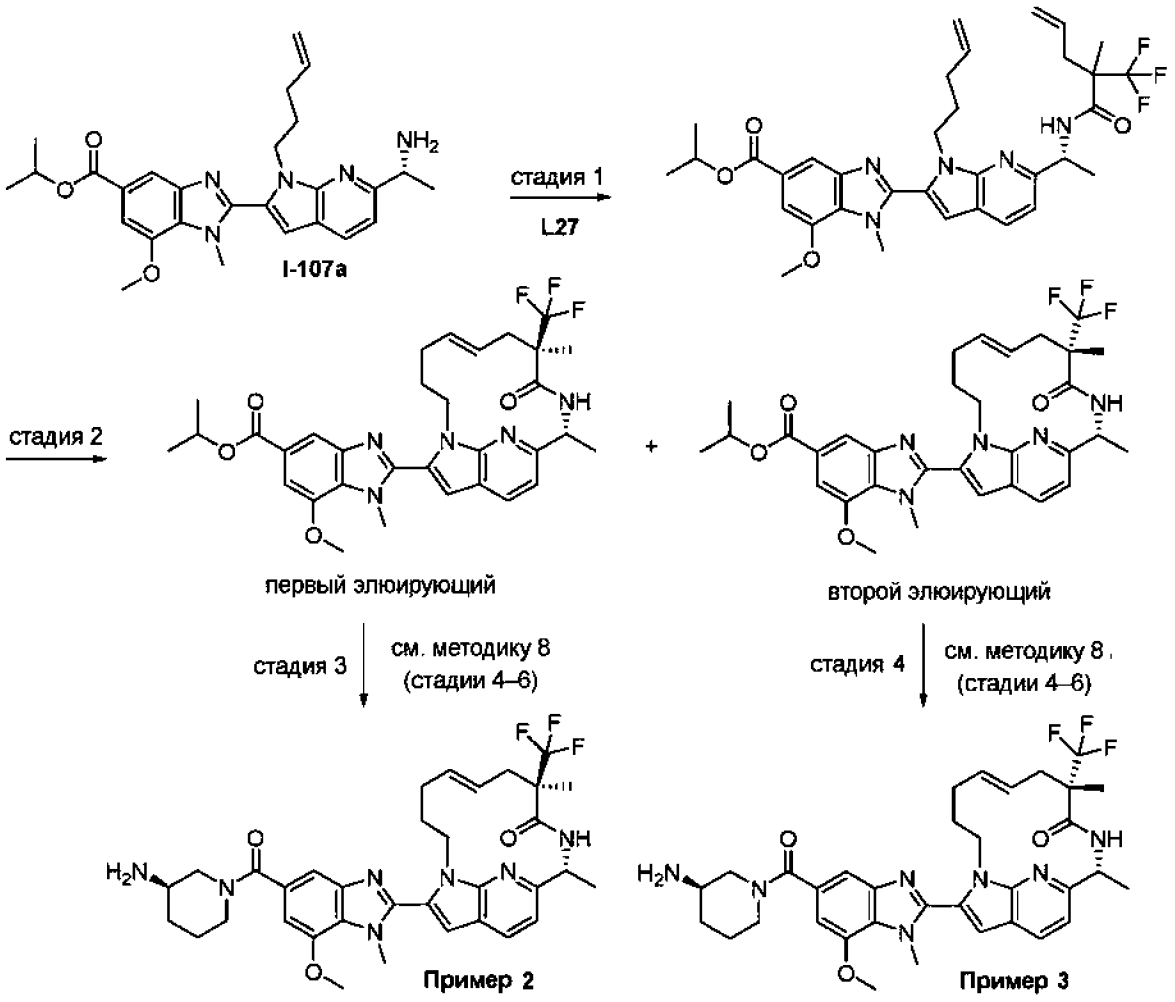
Стадия 8. Раствор трет-бутил N-[(3R)-1-[7-метокси-1-метил-2-(11-метил-10-окса-1,19-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-карбонил]-3-пиперидил]карбамата (60 мг, 91 μмоль) перемешивали в дихлорметане

(0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) в течение 30 минут. Смесь концентрировали и продукт очищали ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN с 0,1% ТФУ) с получением соединения по **примеру 291**.

Методика 24 (примеры 2 и 3):

(5~{E},8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-9-он (пример 2)

(5~{E},8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-9-он (пример 3)



Стадия 1. Изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат, соль ТФУ (**I-107a**, 0,264 мМоль) растворяли в ДМФ (6 мл). Добавляли 2-метил-2-(трифторметил)пент-

4-еновую кислоту (**L27**, 195 мг, 1,07 мМоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,3 мл, 1,7 мМоль) и HATU (130 мг, 0,34 мМоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов и распределяли между EtOAc и водой. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле позволила получить изопропил 7-метокси-1-метил-2-(6-((1R)-1-(2-метил-2-(трифторметил)пент-4-енамидо)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 640,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Изопропил 7-метокси-1-метил-2-(6-((1R)-1-(2-метил-2-(трифторметил)пент-4-енамидо)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (148 мг, 0,23 мМоль) растворяли в 1,2-DCE (20 мл) и добавляли катализатор Жан-1B (17 мг, 0,023 мМоль). Свободное пространство в реакционном сосуде продували N_2 и реакционную смесь нагревали до 90 °C. Через 1,25 часа реакционную смесь концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (20–60% ацетона в гексанах) позволила получить первый элюируемый диастереомер, произвольно отнесенный к изопропил 2-[(5E,8R,11R)-8,11-диметил-9-оксо-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилату вместе со вторым элюируемым изомером, произвольно отнесенным к изопропил 2-[(5E,8S,11R)-8,11-диметил-9-оксо-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилату. Первый элюируемый изомер ЭР/МС: *m/z* 612,1 $[M+H]^+$. Второй элюируемый изомер ЭР/МС: *m/z* 612,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение **по примеру 2** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием **A1.01** и изопропил 2-[(5E,8R,11R)-8,11-диметил-9-оксо-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата.

Стадия 4. Соединение **по примеру 3** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием **A1.01** и изопропил 2-[(5E,8S,11R)-8,11-диметил-9-оксо-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата.

Примечание: Алкен, образующийся в результате реакции метатезиса с замыканием кольца (стадия 2), можно восстановить с помощью одной из следующих двух общих методик:

а) Для примеров без циклопропильного фрагмента

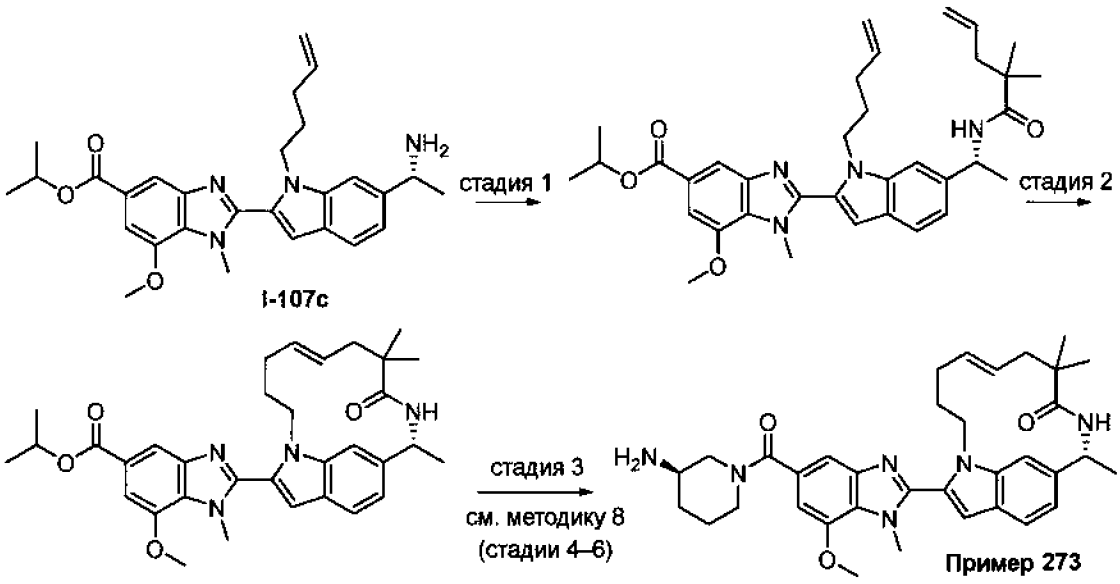
Стандартные условия гидрирования (1 атм) с палладием на угле (загрузка 10%) в EtOH могут быть выполнены после стадии 2 или после стадии 5 методики 8. Промежуточное соединение обычно используют без дополнительной очистки после фильтрации и концентрирования.

b) в примерах, содержащих циклопропильный фрагмент, в некоторых случаях применяли следующую альтернативную методику.

Восстановление с использованием п-толуолсульфонгидразида (10 экв.) и NaOAc (14 экв.) в смеси ТГФ/вода при 80 °C с последующей обработкой EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO3 можно проводить после стадии 2. Промежуточное соединение обычно очищают хроматографией на силикагеле.

Методика 25 (пример 273):

(5~{E},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-9-он



Стадия 1. К смеси изопропил (R)-2-(6-(1-аминоэтил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-107c**, 955 мг, 1,20 мМоль), растворенного в дихлорметане (40 мл), добавляли N,N-диизопропиламин (2,10 мл, 12,08 мМоль), 2,2-диметил-4-пентеновую кислоту (0,58 мл, 4,22 мМоль) и HATU (1148 мг, 3.02 мМоль), и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния. Фильтрация и выпаривание растворителей позволили

получить неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc/гексан). ЭР/МС: *m/z* 585,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К смеси изопропил 2-[6-[(1R)-1-(2,2-диметилпент-4-еноиламино)этил]-1-пент-4-енил-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (270 мг, 0,46 мМоль) в 1,2-дихлорэтане (40 мл) добавляли катализатор Жан-1В (34,6 мг, 0,046 мМоль) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 90 °С в течение 75 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc/гексан) с получением изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(5E,11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 557,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение **по примеру 273** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием **A1.01** и изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(5E,11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата.

Примечание: Алкен, образующийся в результате реакции метатезиса с замыканием кольца (стадия 2), можно восстановить с помощью одной из следующих двух общих методик:

a) Для примеров без циклопропильного фрагмента

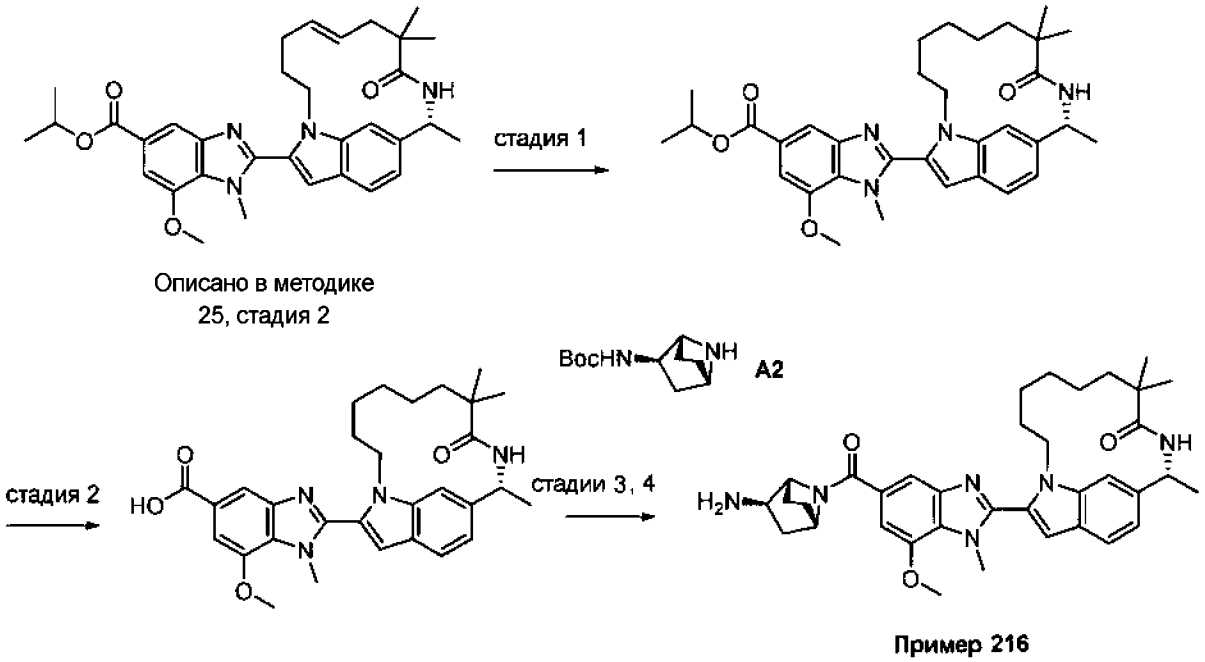
Стандартные условия гидрирования (1 атм) с палладием на угле (загрузка 10%) в EtOH могут быть выполнены после стадии 2 или после стадии 5 методики 8. Промежуточное соединение обычно используют без дополнительной очистки после фильтрации и концентрирования. Пример этого способа описан ниже как методика 25a.

b) в примерах, содержащих циклопропильный фрагмент, в некоторых случаях применяли следующую альтернативную методику.

Восстановление с использованием п-толуолсульфонгидразида (10 экв.) и NaOAc (14 экв.) в смеси ТГФ/вода при 80 °С с последующей обычной обработкой насыщенным водным NaHCO3 можно проводить после стадии 2. Промежуточное соединение обычно очищают хроматографией на силикагеле.

Методика 25a (пример 216):

(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он



Стадия 1. изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(5E,11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (описанный в методике 25) (2,94 г, 5,28 мМоль) растворяли в EtOH (40 мл) и EtOAc (40 мл). Добавляли палладий на угле (5% масс, 2,0 г, 0,94 мМоль) и сосуд продували H_2. Смесь перемешивали при давлении 1 атм H_2 в течение 18 часов, а затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 559,22 $[M+H]^+$.

Стадия 2. изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата (2,53 г, 4,53 мМоль) растворяли в ТГФ (40 мл), добавляли MeOH (10 мл) и воду (10 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (950 мг, 23 мМоль) и смесь нагревали до 60 °C. Через 2 часа добавляли еще одну порцию моногидрата гидроксида

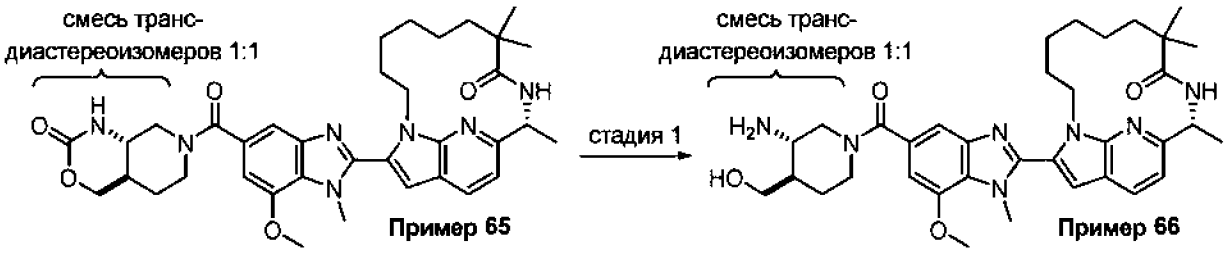
лития (930 мг, 22 мМоль). Еще через 3 часа смесь подкисляли HCl и концентрировали в вакууме для удаления большей части летучих веществ. Добавляли метанол для получения раствора и добавляли воду для осаждения твердых веществ. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали дополнительным количеством воды и сушили с получением 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 517,32 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоновую кислоту (2,17 г, 4,2 мМоль) растворяли в ДМФ (30 мл). Добавляли трет-бутил-N-[(2R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамат (**A2**) (1,02 г, 4,8 мМоль), затем основание Хюнига (3,66 мл, 21 мМоль) и HATU (1,92 г, 5,0 мМоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ для осаждения твердых веществ. Смесь разводили водой и твердые вещества собирали фильтрованием. Влажный осадок на фильтре растворяли в ДХМ, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (11R)-17-[5-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 711,75 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (11R)-17-[5-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он (около 4,2 мМоль) растворяли в ДХМ (40 мл) и добавляли ТФУ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (5-100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ). Для получения соединения **по примеру 216**.

Методика 26 (пример 66):

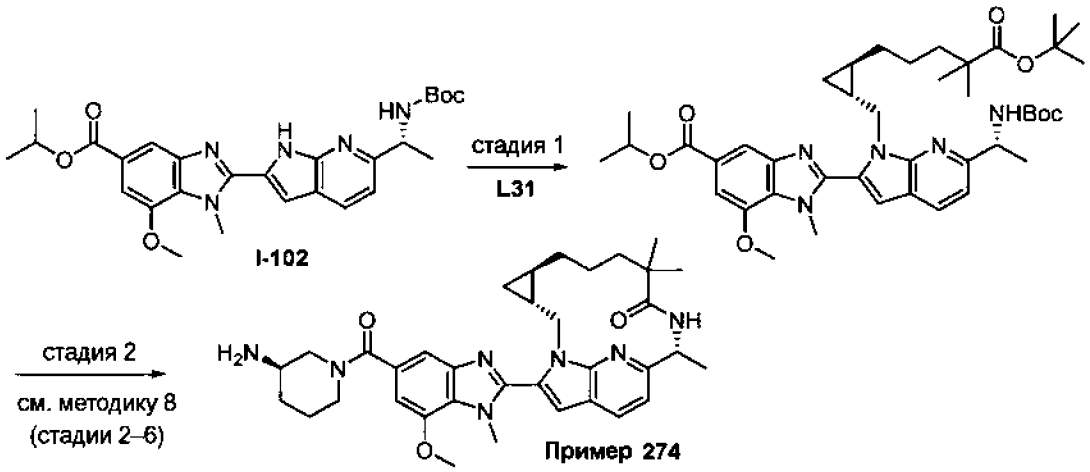
(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он



Стадия 1. (рац-(4aR,8aS))-7-[7-метокси-1-метил-2-[(11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбонил]-4,4a,5,6,8,8a-гексагидро-1H-пиридо[3,4-d][1,3]оксазин-2-он (**пример 65**, 40 мг, 0,061 мМоль) объединяли с гидроксидом лития (0,35 мл 1 М водного раствора, 0,35 мМоль) в смеси ТГФ (1,2 мл) и воды (1,0 мл), и нагревали до 40 °C в течение 7 часов. Смесь замораживали и лиофилизировали, затем очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения по **примеру 66**.

Методика 27 (пример 274):

(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он



Стадия 1. К раствору трет-бутил 5-[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил]-2,2-диметилпентаноата (**L31**, 50 мг, 0,20 мМоль), изопропил(R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-102**, 76,1 мг, 0,15 мМоль) и трифенилфосфина (118 мг, 0,45 мМоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли диэтилазодикарбоксилат (0,21 мл, 0,45 мМоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Полученную смесь обрабатывали солевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали

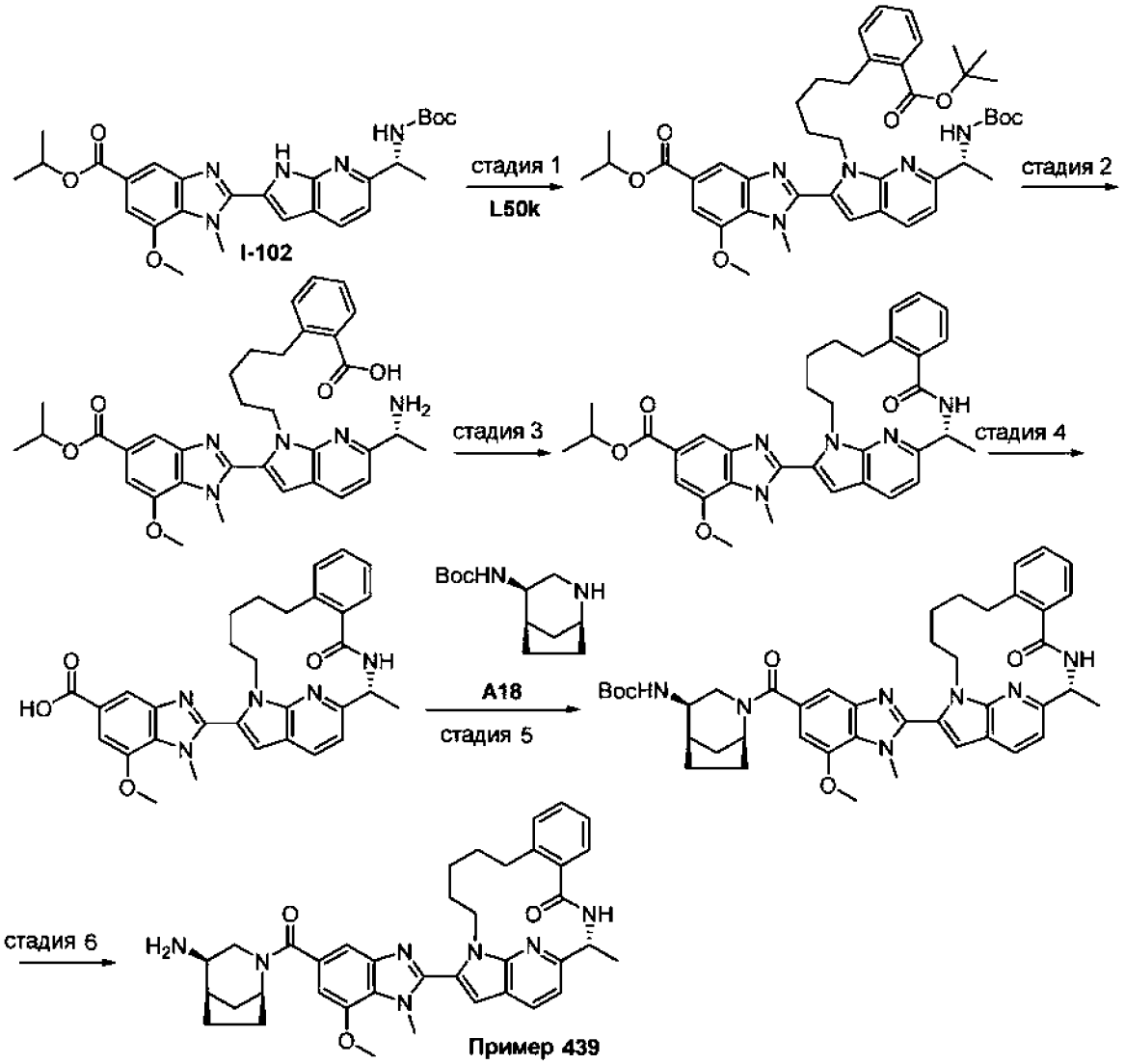
хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-[[(1R,2R)-2-(5-трет-бутокси-4,4-диметил-5-оксопентил)циклопропил]метил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 746,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Соединение **по примеру 274** было получено в соответствии со стадиями 2–6 методици 8 с использованием A1.01 и изопропил 2-[6-[(1R)-1-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-1-[[(1R,2R)-2-(5-трет-бутокси-4,4-диметил-5-оксопентил)циклопропил]метил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата.

Примечание: Для соединений, полученных в этой последовательности, могли быть использованы альтернативные реагенты, растворитель, температура или способы выделения. Дополнительный пример этой методики представлен ниже.

Методика 27 – Дополнительный пример (пример 439):

(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он



Стадия 1. К раствору изопропил(R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-102**, 0,500 г, 0,985 мМоль), трет-бутил 2-(5-гидроксипентил)бензоата **(L50k**, 0,312 г, 1,18 мМоль) и трифенилфосфина (0,646 г, 2,46 мМоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DIAD (0,49 мл, 2,46 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением изопропил (R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(5-(2-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пентил)-1H-

пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 754,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору изопропил(R)-2-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(5-(2-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пентил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,743 г, 0,986 мМоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3,8 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДХМ и дважды концентрировали с получением неочищенной (R)-2-(5-(6-(1-аминоэтил)-2-(5-(изопропоксикарбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)пентил)бензойной кислоты, которую использовали без очистки. ЭР/МС: *m/z* 598,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3. К смеси (R)-2-(5-(6-(1-аминоэтил)-2-(5-(изопропоксикарбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)пентил)бензойной кислоты (1,18 г, 1,97 мМоль) и DIPEA (5,2 мл, 30 мМоль) в ДХМ (80 мл) добавляли HATU (0,899 г, 2,37 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали на силикагеле и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(2R)-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 580,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К раствору изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(2R)-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата (0,811 г, 1,40 мМоль) в ТГФ (14 мл) и MeOH (2,8 мл) добавляли LiOH (4,2 мл 1 М водного раствора, 2,9 мМоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали путем добавления HCl (0,72 мл 6 М водного раствора, 4,34 мМоль), а затем концентрировали для удаления ТГФ/MeOH. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением 7-метокси-1-метил-2-[(2R)-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14,5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 538,3 $[M+H]^+$.

Стадия 5. К раствору 7-метокси-1-метил-2-[(2R)-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (0,400 г, 0,744 мМоль), трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-

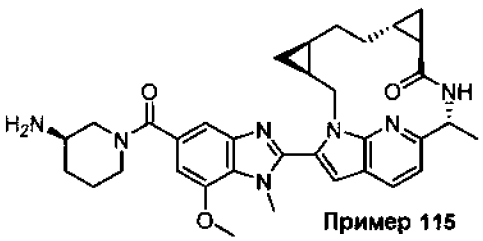
2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата (**A18**, 0,168 г, 0,744 мМоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,72 мМоль) в ДМФ (3,7 мл) добавляли HATU (0,424 г, 1,12 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением дополнительной порции трет-бутил-N-[(1S,4R,5R)-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата (**A18**, 0,010 г, 0,044 г мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем разводили водой (~20 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме с получением трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-[7-метокси-1-метил-2-[(2R)-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбонил]-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата. ЭР/МС: *m/z* 746,4 $[M+H]^+$.

Стадия 6. К раствору трет-бутил N-[(1S,4R,5R)-2-[7-метокси-1-метил-2-[(2R)-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбонил]-2-азабицикло[3.2.1]октан-4-ил]карбамата (0,555 г, 0,744 мМоль) в ДХМ (3,7 мл) добавляли ТФУ (3,7 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения по **примеру 439**.

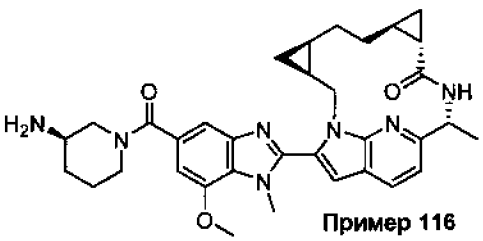
Методика 28 (примеры 115 и 116):

(3~{S},5~{R},8~{R},10~{R},13~{R})-19-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он (пример 115)

(3~{S},5~{R},8~{S},10~{S},13~{R})-19-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он (пример 116)



Пример 115



Пример 116

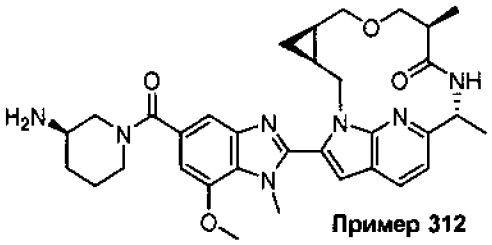
Соединения по **примерам 115** и **116** получали с применением методики 27 с использованием **L45a** вместо **L31**. После очистки хроматографией на силикагеле на

стадии макроциклизации (стадия 3 методики 8) первый элюируемый пик был произвольно отнесен к (8R,10R)-конфигурации, а второй элюируемый пик был отнесен к (8S,10S)-конфигурации. Оба диастереоизомера по отдельности подвергали обработке на стадиях 4–6 методики 8 с получением соединений по **примерам 115** и **116**.

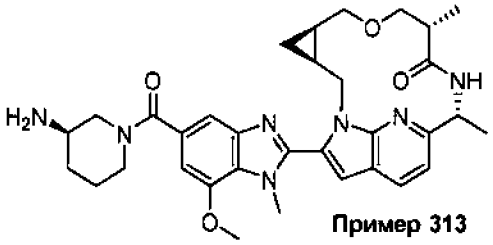
Методика 29 (примеры 312 и 313):

(3~{S},5~{R},9~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он (пример 312)

(3~{S},5~{R},9~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он (пример 313)



Пример 312



Пример 313

Смесь диастереоизомеров 1:1 **примеров 312** и **313** была получена с применением методики 27 с использованием **L13g** вместо **L31**. Соединения по **примерам 312** и **313** разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ С18 (5 – 100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ), и первый элюируемый пик был произвольно отнесен к (9R)-конфигурации (**пример 312**), а второй пик элюирования пик был отнесен к (9S)-конфигурации (**пример 313**).

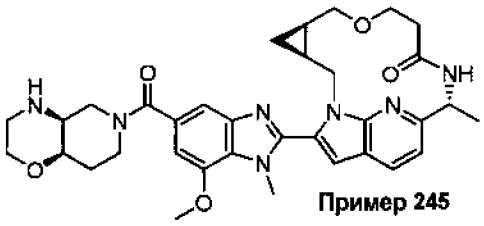
* в других случаях диастереоизомерные смеси из Примеров можно разделить с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ или хиральной СФХ.

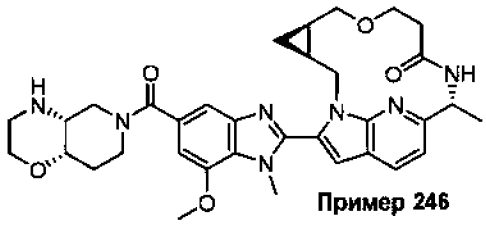
Методика 30 (примеры 245 и 246):

(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(4~{a}~{S},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он (пример 245)

(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(4~{a}~{R},8~{a}~{S})-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-

ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он (пример 246)



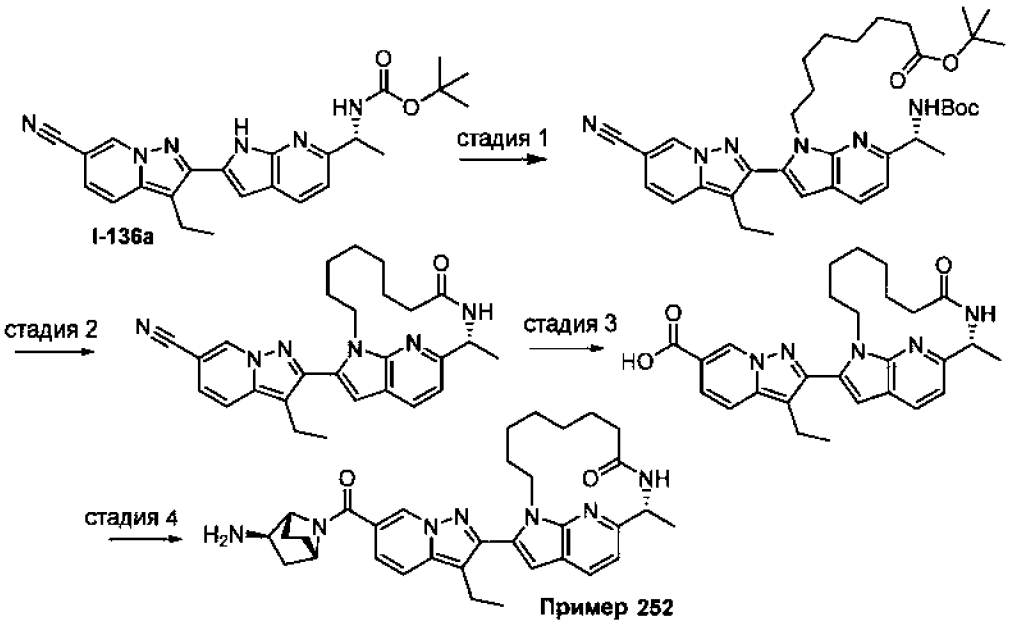


Смесь диастереоизомеров 1:1 **примеров 245** и **246** была получена в соответствии с методикой 27 с использованием **L13f** и **A1.17**. **Примеры 245** и **246** разделяли с помощью хиральной СФХ. Первый элюируемый пик был отнесен к (4aS,8aR)-конфигурации (**пример 245**), а второй элюируемый пик — к (4aR,8aS)-конфигурации (**пример 246**).

*В других случаях диастереоизомерные смеси из Примеров можно разделить с помощью препаративной ВЭЖХ или препаративной хиральной СФХ.

Методика 31 (пример 252):

17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-3-этил-пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он



Стадия 1. Смесь трет-бутил (R)-(1-(2-(6-циано-3-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)этил)карбамата (**I-136a**, 40 мг,0,093 мМоль), карбоната цезия (91 мг, 0,28 мМоль) и трет-бутил 8-бромоктаноата (0.03 г, 0,11 мМоль) в ДМФ (3 мл) нагревали при 90 °C. Через 2 часа добавляли дополнительное количество карбоната цезия

(91 мг, 0,28 мМоль) и трет-бутил-8-бромоктаноата (0,03 г, 0,11 мМоль) и смесь снова нагревали при 90 °С. Через 1 час реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R)-8-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-(6-циано-3-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октаноата, который использовали непосредственно далее без очистки. ЭР/МС: *m/z* 629,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору трет-бутил-(R)-8-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-(6-циано-3-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)октаноата (58 мг, 0,092 мМоль) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор 4 М HCl в диоксане (0,92 мл, 3,69 мМоль). Через 24 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме. Этот остаток растворяли в ДМФ (2 мл) и раствор обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,10 мл, 0,579 мМоль) и HATU (53 мг, 0,138 мМоль). Через тридцать минут реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-этил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]пиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонитрил, который использовали непосредственно далее без очистки. ЭР/МС: *m/z* 455,3 $[M+H]^+$.

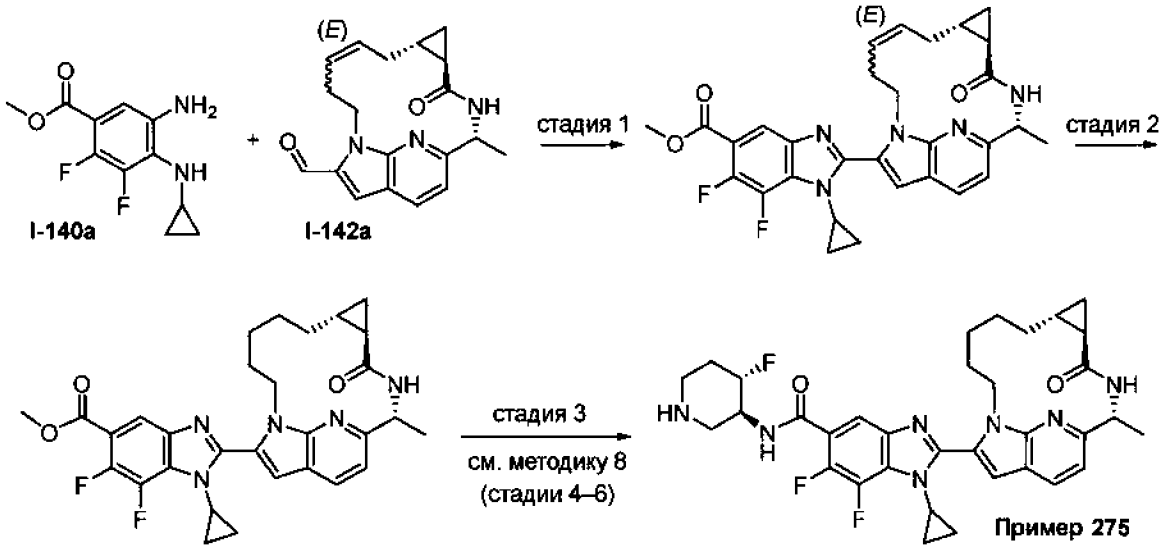
Стадия 3. Раствор 8,5 М гидроксида натрия в воде (0,1 мл, 8,50 мМоль) добавляли к смеси 3-этил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]пиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонитрила (42 мг, 0,092 мМоль, неочищенный, описан выше) в смеси этанола (2 мл) и воды (0,75 мл) при комнатной температуре.ю Реакционную смесь нагревали до 80 °С. Через 3 часа добавляли дополнительный раствор 8,5 М гидроксида натрия в воде (0,1 мл, 8,50 мМоль). Через 3 часа добавляли раствор 6 М хлористоводородной кислоты (0,3 мл, 1,8 мМоль). Реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-этил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]пиразоло[1,5-

а]пиридин-6-карбоновой кислоты (44 мг), которую использовали непосредственно далее без очистки. ЭР/МС: *m/z* 474,33 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Соединение **по примеру 252** получали в соответствии со стадиями 5–6 методики 8 с использованием **A1.01 и** 3-этил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновой кислоты.

Методика 32 (пример 275):

1-циклопропил-6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид



Стадия 1. Метил 5-амино-4-(циклопропиламино)-2,3-дифторбензоат (**I-140a**, 43 мг, 0,18 мМоль) и (2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-карбальдегид (**I-142a**, 57,4 мг, 0,18 мМоль) загружали в стеклянный сосуд. Добавляли уксусную кислоту (мл) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc, 0-80%) с получением метил 1-циклопропил-6,7-дифтор-2-[(2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 546,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2 (необязательное восстановление алкена). *Примечание:* Если **I-145a** (или любое другое промежуточное соединение гетероарилового альдегида без алкена

в макроциклическом кольце) используется на стадии 1, необходимо сразу перейти к стадии 3.

Метил 1-циклопропил-6,7-дифтор-2-[(2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (71,3 мг, 0,13 мМоль) растворяли в смеси 2:1 тетрагидрофуран:вода (4,5 мл). К смеси добавляли п-толуолсульфогидразид (243 мг, 1,3 мМоль) и ацетат натрия (129 мг, 1,57 мМоль) и полученную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2 раза). Органические вещества собирали, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 548,2 $[M+H]^+$.

Примечание. В примерах без циклопропильного фрагмента можно применять стандартные условия гидрирования (1 атм H_2 с палладием на угле (10% загрузка) в EtOH. Промежуточное соединение обычно используют без дополнительной очистки после фильтрации и концентрирования.

Стадия 3. Соединение **по примеру 275** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием **A1.15** и метил-1-циклопропил-6,7-дифтор-2-[(2R,5R,7R)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксилата.

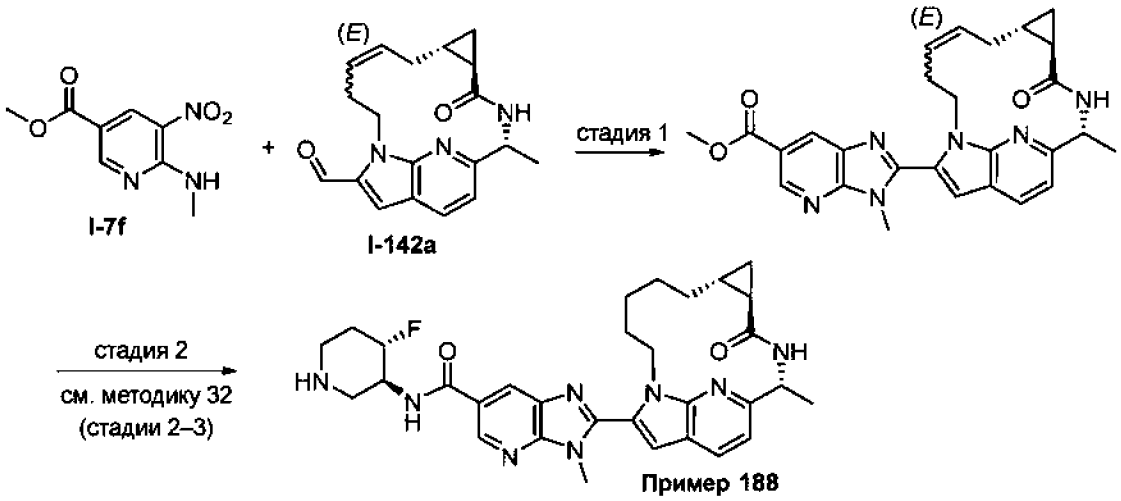
Примечание: в **примерах 453** и **454** промежуточные диастереоизомеры карбоновых кислот (после стадии 4 методики 8) были разделены с помощью хиральной СФХ. Каждый диастереоизомер отдельно подвергали обработке на стадиях 5–6 методики 8. Абсолютная стереохимия была произвольно обозначена для каждого диастереоизомера.

*В других случаях диастереоизомерные смеси из примеров могут быть разделены с помощью препаративной ВЭЖХ, препаративной хиральной ВЭЖХ или хиральной СФХ.

<u>Методика 33 (пример 188):</u>

~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-3-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-

тетраен-14-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид



Стадия 1. Метил 6-(метиламино)-5-нитроникотинат (**I-7f**, 58 мг, 0,27 мМоль) и (2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2,05,7,016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-карбальдегид (**I-142a**, 89 мг, 0,27 мМоль) загружали в сосуд, снабженный мешалкой. Смесь суспендировали в EtOH/вода (2:1, 2,7 мл) и добавляли дитионит натрия (190 мг, 1,1 мМоль). Сосуд закрывали герметично и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение ночи. После обычной обработки остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/EtOAc 5-100%) с получением метил-3-метил-2-[(2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 485,3 $[M+H]^+$.

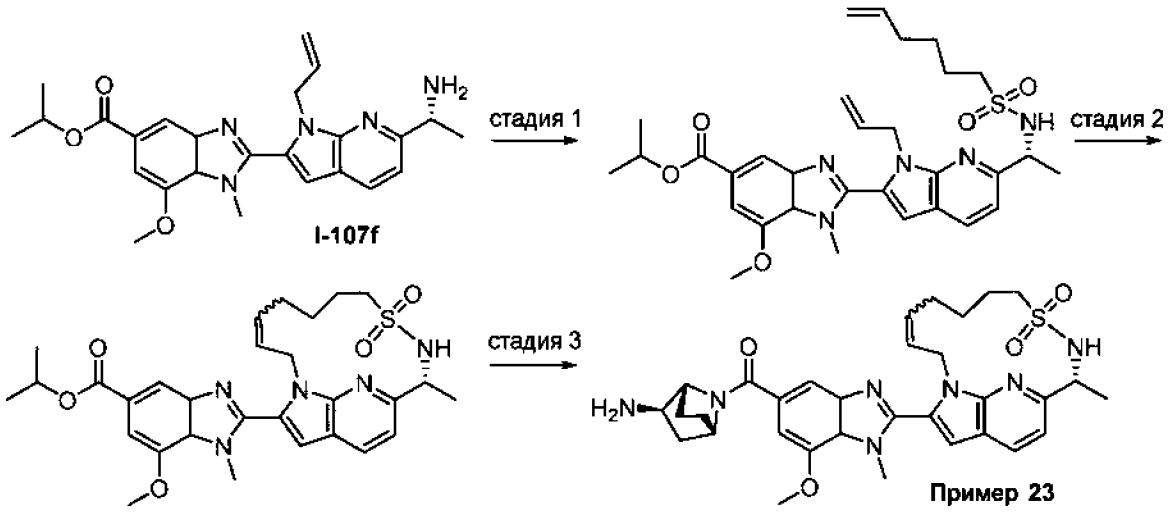
Стадия 2. Соединение **по примеру 188** было получено в соответствии со стадиями 2–3 методики 32 с использованием метил 3-метил-2-[(2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7,016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата.

*В других случаях диастереоизомерные смеси из примеров могут быть разделены с помощью препаративной ВЭЖХ, препаративной хиральной ВЭЖХ или хиральной СФХ.

Методика 34 (пример 23):

[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-[7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-11-метил-9,9-диоксо-9$l^{6}-тиа-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-3,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-

ил]бензимидазол-5-ил]метанон



Стадия 1. К смеси изопропил 2-(1-аллил-6-((R)-1-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-3a,7a-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**I-107f**, около 0,58 мМоль) в ДХМ добавляли гекс-5-ен-1-сульфонилхлорид (0,14 г, 0,75 мМоль), а затем триэтиламин (0,16 мл, 1,1 мМоль) при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением желаемого материала изопропил 2-[1-аллил-6-[(1R)-1-(гекс-5-енилсульфониламино)этил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 594,2 $[M+H]^+$.

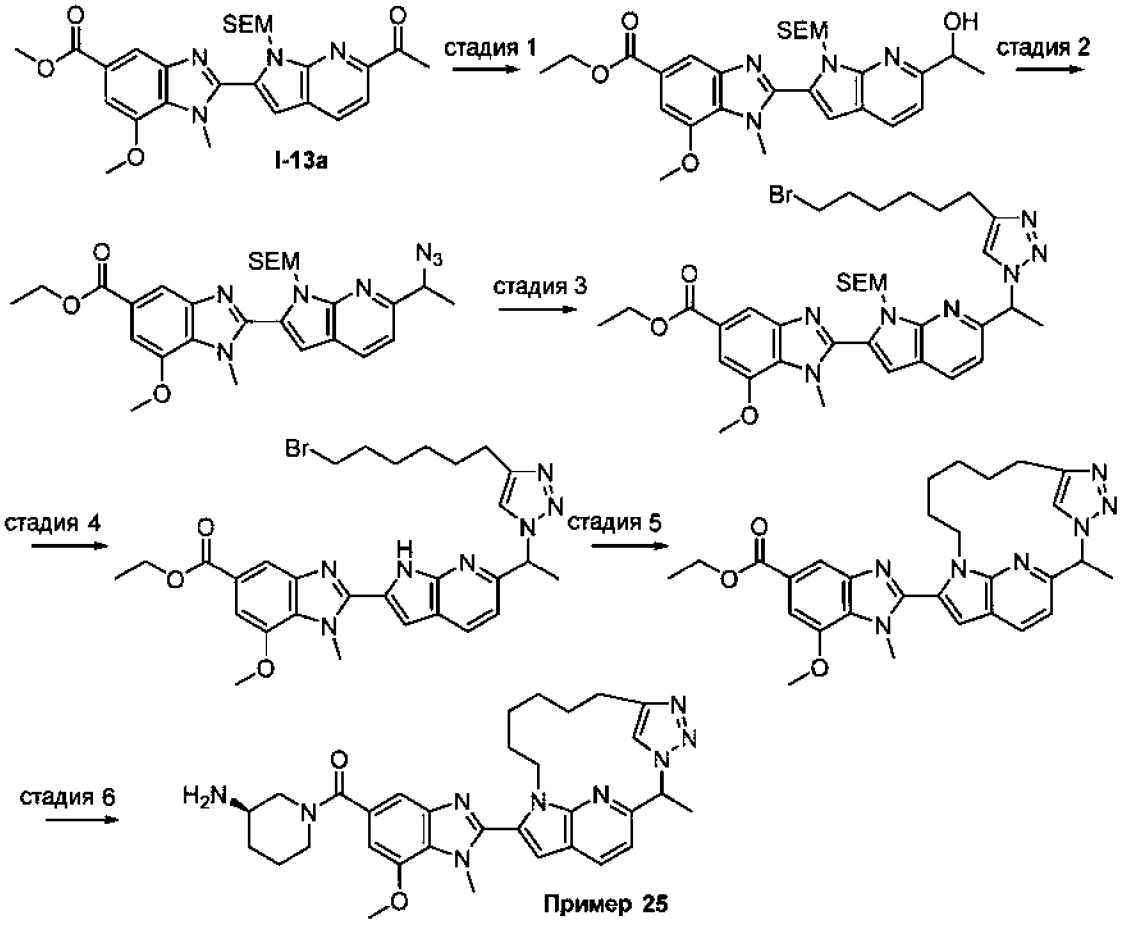
Стадия 2. К смеси изопропил 2-[1-аллил-6-[(1R)-1-(гекс-5-енилсульфониламино)этил]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата (0,20 г, 0,33 мМоль) в 1,2-дихлорэтане (40 мл) добавляли катализатор Жан-1B (25 мг, 0,03 мМоль) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 90 °C в течение 75 минут. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-11-метил-9,9-диоксо-9-лямбда-6-тиа-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-3,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]-3a,7a-дигидробензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 566,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение по **примеру 23** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием изопропил 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-11-метил-9,9-диоксо-9лямбда-6-тиа-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-

3,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]-3a,7a-дигидробензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 618,3 $[M+H]^+$.

Методика 35 (пример 25):

[(3~{R})-3-амино-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-(2-метил-3,4,5,13,19-пентазатетрацикло[11.5.2.1^{3,6}.0^{16,20}]генэйкоза-1(19),4,6(21),14,16(20),17-гексаен-14-ил)бензимидазол-5-ил]метанон



Стадия 1. В колбу, содержащую метил 2-(6-ацетил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (**I-13a**, 5,0 г, 9,83 мМоль) в смеси 1:1 ТГФ/этанол (6 мл) добавляли боргидрид натрия (1,86 г, 49 мМоль) при комнатной температуре. Через 4 часа реакционную смесь осторожно гасили 1 М HCl (150 мл) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили EtOAc и фазы разделяли. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением этил 2-(6-(1-гидроксиэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-

метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. Материал использовали как есть для следующей стадии. ЭР/МС: *m/z* 525,8 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Этил 2-(6-(1-гидроксиэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (0,244 г, 0,4 мМоль) и DBU (0,45 г, 2,9 мМоль) в ТГФ (30 мл) в атмосфере азота обрабатывали дифенилфосфорилазидом (0,81 г, 2,9 мМоль) при комнатной температуре. Через 16 часов реакцию гасили водой, разводили EtOAc и один раз промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очистка силикагелем (10 – 60% EtOAc в гексане) позволила получить этил 2-(6-(1-азидоэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. ЭР/МС: *m/z* 550,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Смесь этил 2-(6-(1-азидоэтил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,22 г, 0,4 мМоль), CuI (15 мг, 0,08 мМоль), 8-бромокт-1-ин (0,1 г, 0,5 мМоль), триэтиламина (0,05 мл, 0,4 мМоль) растворяли в MeCN (1,5 мл) и продували в атмосфере азота. Затем полученную смесь нагревали до 50 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc и водой. Фазы разделяли, органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5–100% EtOAc в гексане) с получением этил 2-(6-(1-(4-(6-бромгексил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 738,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Раствор этил 2-(6-(1-(4-(6-бромгексил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (0,296 мг, 0,4 мМоль) растворяли в ТГФ (10 мл) при 0 °C. Добавляли TBAF 1M в ТГФ (1,2 мМоль, 1,2 мл). После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь обрабатывали 1 M HCl (3 мл), реакционную смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного этил 2-(6-(1-(4-(6-бромгексил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-

метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: *m/z* 608,0 $[M+H]^+$.

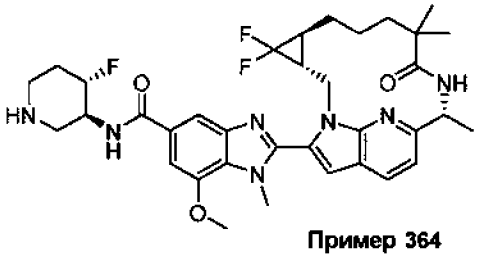
Стадия 5. Вышеупомянутую неочищенную смесь (около 0,2 мМоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Добавляли карбонат цезия (0,39 г, 1,2 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду и EtOAc, фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексане) с получением этил 7-метокси-1-метил-2-(2-метил-3,4,5,13,19-пентазатетрацикло[11.5.2.13,6.016,20]генэйкоза-1(19),4,6(21),14,16(20),17-гексен-14-ил)бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 527,9 $[M+H]^+$.

Стадия 6. Соединение **по примеру 25** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием этил 7-метокси-1-метил-2-(2-метил-3,4,5,13,19-пентазатетрацикло[11.5.2.13,6.016,20]генэйкоза-1(19),4,6(21),14,16(20),17-гексаен-14-ил)бензимидазол-5-карбоксилата.

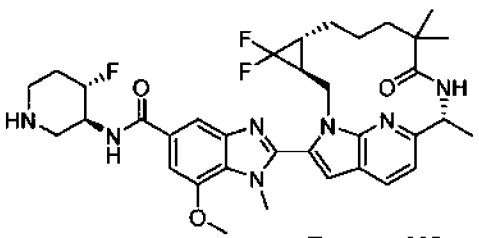
Методика 36 (примеры 364 и 365):

2-[(3~{R},5~{S},12~{R})-4,4-дифтор-9,9,12-триметил-10-оксо-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид (пример 364)

2-[(3~{S},5~{R},12~{R})-4,4-дифтор-9,9,12-триметил-10-оксо-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид (пример 365)



Пример 364



Пример 365

Смесь диастереоизомеров 1:1 **примеров 364** и **365** была получена в соответствии с методикой 25 с использованием **I-107i** и 2,2-диметил-4-пентеновой кислоты. Соединения по **примерам 364** и **465** разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ С18 (5 – 100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ), и первый элюируемый пик был произвольно отнесен к

(3S,5R)-конфигурации (**пример 364**), а второй элюируемый пик был отнесен к (3R,5S)-конфигурации (**пример 365**).

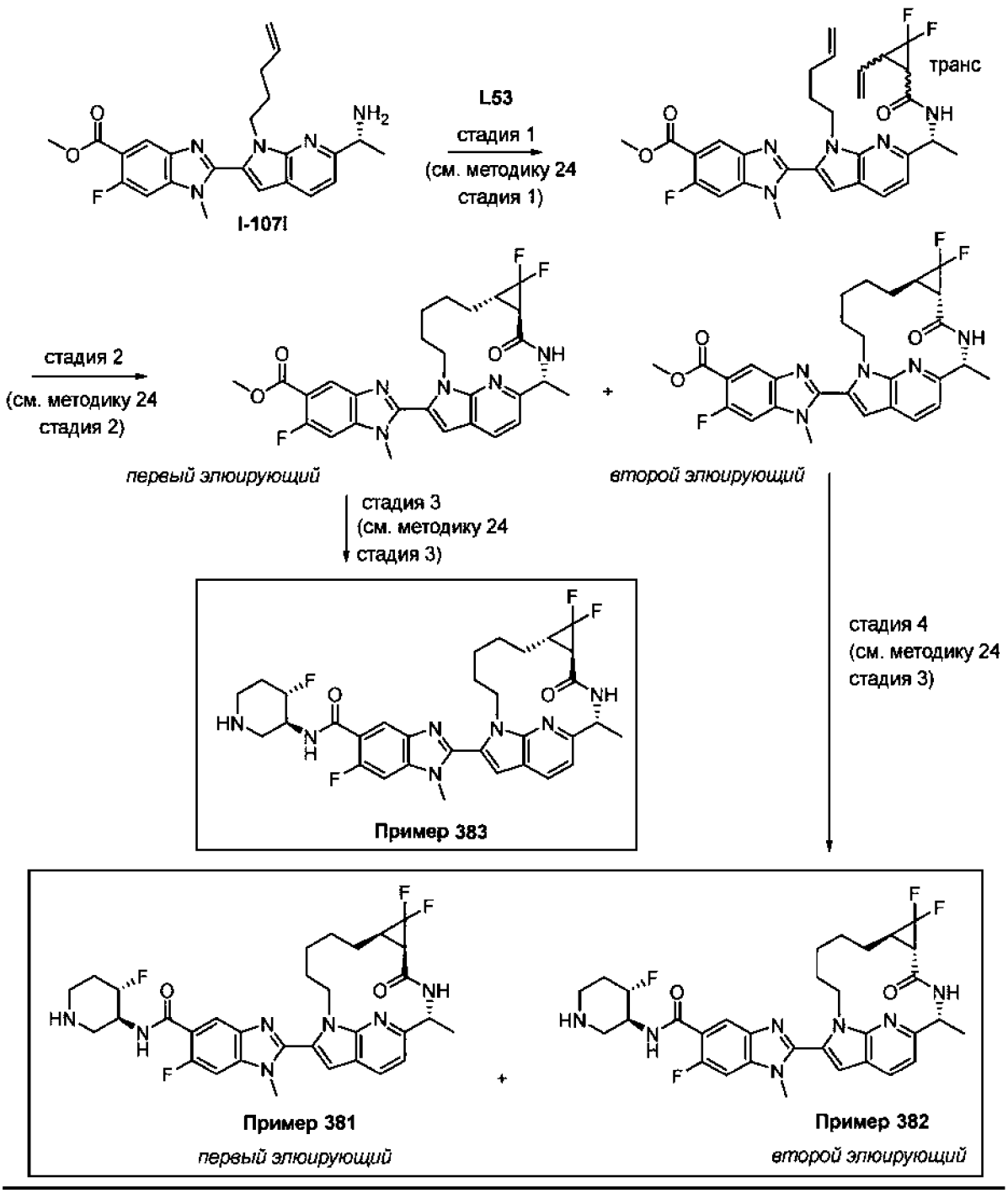
* в других случаях диастереоизомерные смеси из Примеров можно разделить с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ или хиральной СФХ.

Методика 37 (пример 381, 382 и 383):

2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид (пример 381)

2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид (пример 382)

2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид (пример 383)



Стадия 1. Метил 2-[6-[(1R)-1-[[(транс)-2,2-дифтор-3-винилциклопропанкарбонил]амино]этил]-1-пент-4-енилпирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-6-фтор-1-метилбензимидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадией 1 методики 24 с использованием рац-(транс)-2,2-дифтор-3-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2-метил-2-(трифторметил)пент-4-еновой кислоты. ЭР/МС: *m*/*z* 566,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Метил 2-[(2R,транс,8E)-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),8,14,16(20),17-пентаен-14-ил]-6-фтор-1-

метилбензимидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадией 2 методики 24 с использованием метил 2-[6-[(1R)-1-[[(транс)-2,2-дифтор-3-винилциклопропанкарбонил]амино]этил]-1-пент-4-енилпирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-6-фтор-1-метилбензимидазол-5-карбоксилата вместо изопропил 7-метокси-1-метил-2-(6-((1R)-1-(2-метил-2-(трифторметил)пент-4-енамидо)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. Первый элюируемый изомер ЭР/МС: *m/z* 538,3 $[M+H]^+$. Второй элюируемый изомер ЭР/МС: *m/z* 538,3 $[M+H]^+$. Стереохимию изомеров определяли путем корреляции по сходству с 1H ЯМР других родственных примеров.

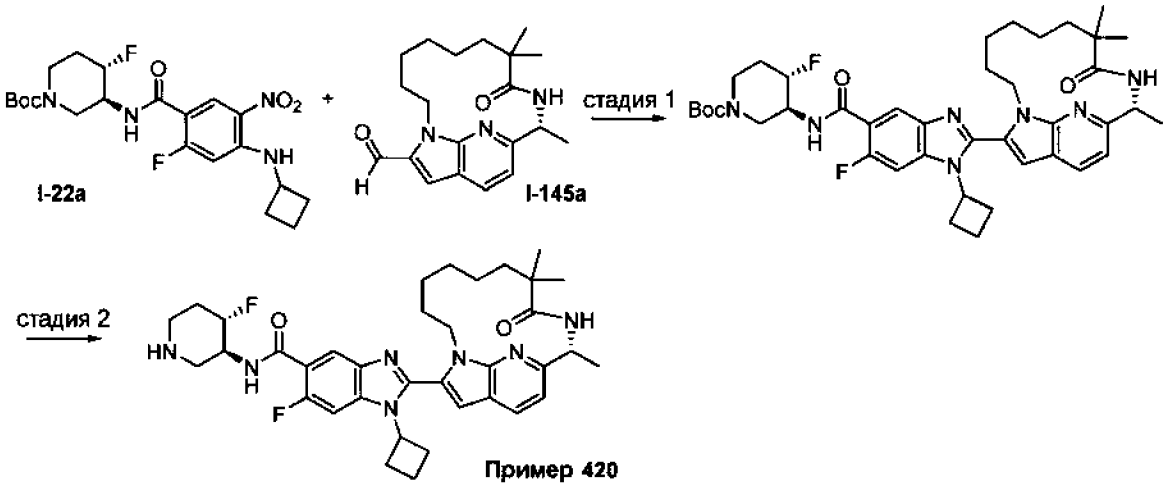
Примечание: Изомеры можно разделить после стадии 2 или после следующей стадии, которая представляет собой восстановление олефинов с использованием п-толуолсульфонгидразида (10 экв.) и NaOAc (14 экв.) в ТГФ/воде при 80 °C с последующей обработкой обычным насыщенным водным раствором NaHCO3. Промежуточное соединение очищают хроматографией на силикагеле.

Стадия 3. Соединение **по примеру 383** было получено в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием **A1.15 и** метил 2-[(2R,5S,7R)-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата.

Стадия 4. Соединения **по примерам 381 и 382** были получены в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием **A1.15 и** метил 2-[(2R,5R,7S)-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилата. В ходе реакции, проводимой на стадии 4 методики 8, происходит эпимеризация стереохимии альфа на стереохимию амида. Полученную диастереоизомерную смесь подвергли обработке на стадиях 5–6 методики 8 и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ C18 (5 – 100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ), и первый элюируемый пик был отнесен к (5R,7R)-конфигурация (**пример 381**), а второй пик элюирования был отнесен к (5S,7R)-конфигурации (**пример 382**). Стереохимию изомеров определяли путем корреляции по сходству с 1H ЯМР других родственных примеров.

Методика 38 (пример 420):

1-циклобутил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид



Стадия 1. трет-бутил (3S,4S)-3-[[1-циклобутил-6-фтор-2-[(11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбонил]амино]-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии со стадией 1 методики 33. ЭР/МС: *m/z* 746,6 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Соединение **по примеру 420** получали в соответствии со стадией 6 методики 8.

Примечание: в некоторых примерах альдегидный партнер (например, **I-142a** и **I-142c**) содержит дизамещенный алкен, который может быть восстановлен после стадии 1 с применением одной из этих двух общих методик:

a) Для примеров без циклопропильного фрагмента

Стандартные условия гидрирования (1 атм) с палладием на угле (загрузка 10%) в EtOH могут быть выполнены после стадии 2 или после стадии 5 методики 8. Промежуточное соединение обычно используют без дополнительной очистки после фильтрации и концентрирования.

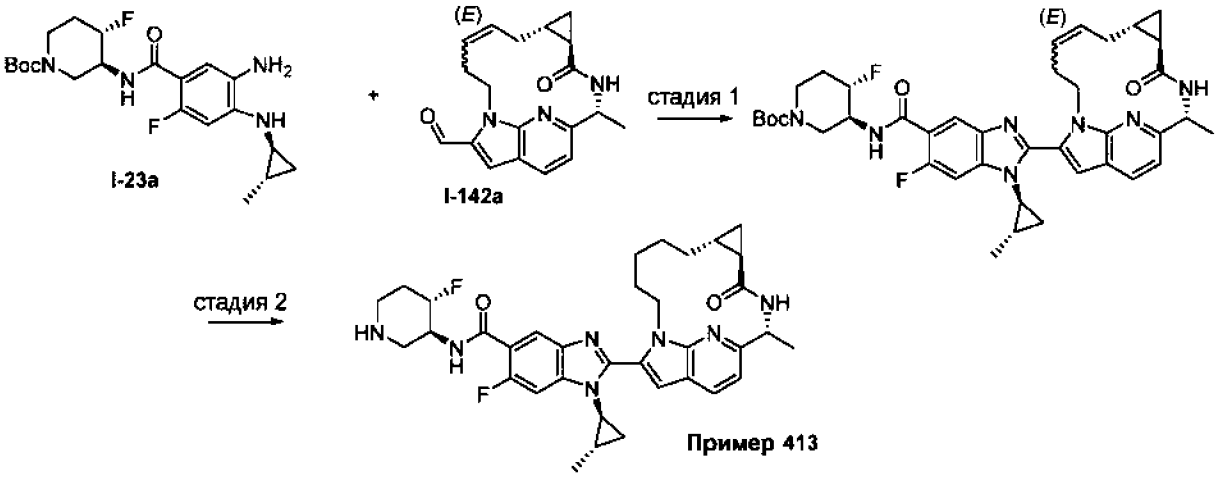
b) в примерах, содержащих циклопропильный фрагмент, в некоторых случаях применяли следующую альтернативную методику.

Восстановление с использованием п-толуолсульфонгидразида (10 экв.) и NaOAc (14 экв.) в смеси ТГФ/вода при 80 °C с последующей обычной обработкой насыщенным водным

$NaHCO_3$ можно проводить после стадии 2. Промежуточное соединение обычно очищают хроматографией на силикагеле.

Методика 39 (пример 413):

6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-[(1~{S},2~{S})-2-метилциклопропил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид



Стадия 1. трет-бутил (3S,4S)-4-фтор-3-[[6-фтор-1-[(1S,2S)-2-метилциклопропил]-2-[(2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]бензимидазол-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии со стадией 1 методики 32. ЭР/МС: *m/z* 728,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Соединение **по примеру 413** получали в соответствии со стадией 6 методики 8.

Примечание №1: в некоторых примерах (таких как **пример 413**, приведенный выше) альдегидный партнер (например, **I-142a** и **I-142c**) содержит дизамещенный алкен, который может быть восстановлен после стадии 1 с применением одной из этих двух общих методик:

a) Для примеров без циклопропильного фрагмента

Стандартные условия гидрирования (1 атм) с палладием на угле (загрузка 10%) в EtOH могут быть выполнены после стадии 2 или после стадии 5 методики 8. Промежуточное соединение обычно используют без дополнительной очистки после фильтрации и концентрирования.

b) в примерах, содержащих циклопропильный фрагмент, в некоторых случаях применяли следующую альтернативную методику.

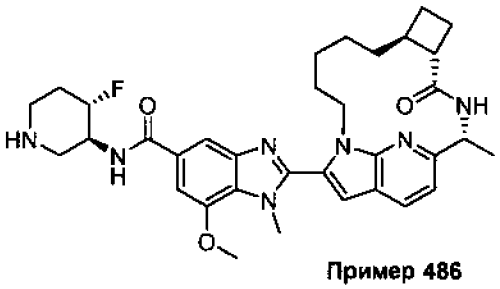
Восстановление с использованием п-толуолсульфонгидразида (10 экв.) и NaOAc (14 экв.) в смеси ТГФ/вода при 80 °C с последующей обычной обработкой насыщенным водным $NaHCO_3$ можно проводить после стадии 2. Промежуточное соединение обычно очищают хроматографией на силикагеле.

Примечание №2: Диастереоизомерная смесь **по примерам 410** и **412** была получена в соответствии с данной методикой 32. **Примеры 410** и **412** разделяли с помощью хиральной СФХ. Абсолютная стереохимия была произвольно обозначена для каждого диастереоизомера.

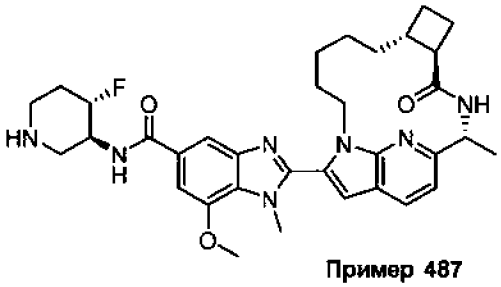
Методика 40 (примеры 486 и 487):

~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{S},8~{S})-2-метил-4-оксо-3,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.0^{5,8}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),15,17(21),18-тетраен-15-ил]бензимидазол-5-карбоксамид (пример 486)

~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},8~{R})-2-метил-4-оксо-3,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.0^{5,8}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),15,17(21),18-тетраен-15-ил]бензимидазол-5-карбоксамид (пример 487)



Пример 486

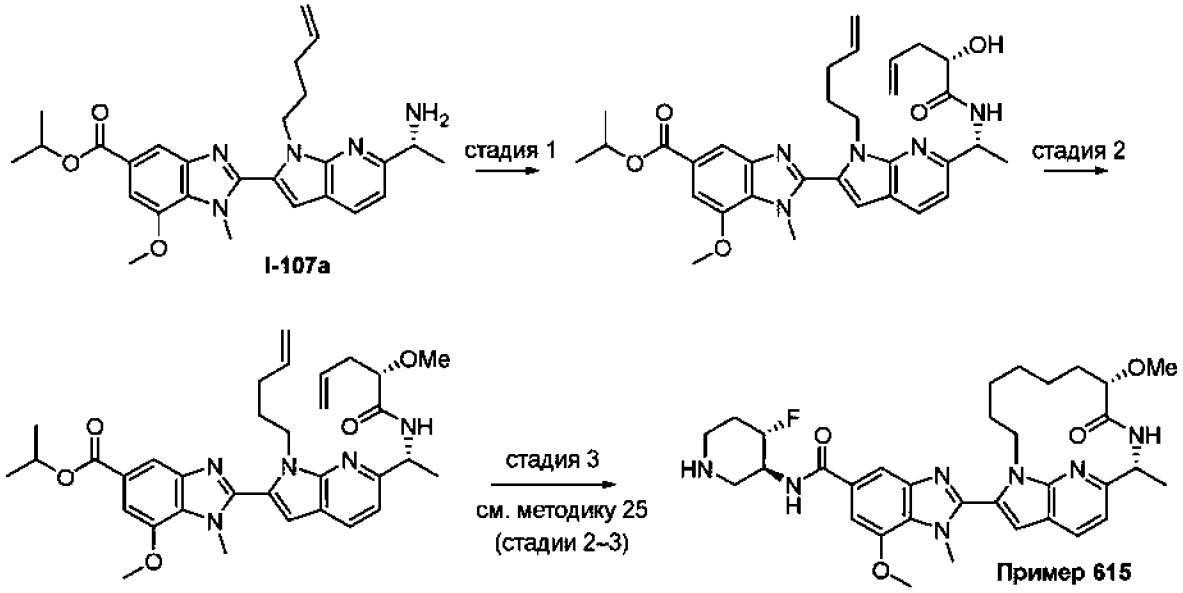


Пример 487

Соединения по **примерам 486** и **487** получали с применением методики 25 с использованием **107c** вместо **L68**. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле на стадии RCM (стадия 2) первый элюируемый пик был произвольно отнесен к (5S,8S)-конфигурации, а второй элюируемый пик был отнесен к (5R,8R)-конфигурации. Оба диастереоизомера по отдельности подвергали обработке на стадии 3 методики 25 с получением соединений по **примерам 486** и **487**.

Методика 41 (пример 615):

~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-2-[(8~{S},11~{R})-8-метокси-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид



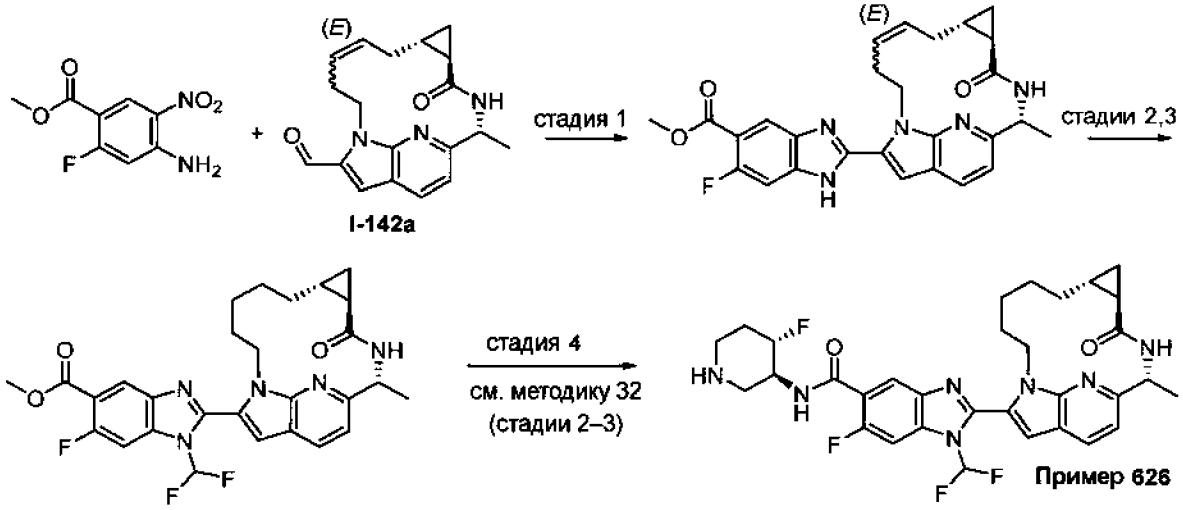
Стадия 1. изопропил 2-(6-((R)-1-((S)-2-гидроксипент-4-енамидо)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадией 1 методики 25 с использованием **I-107a** и (2S)-2-гидроксипент-4-еновой кислоты. ЭР/МС: *m/z* 574,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2. изопропил 7-метокси-2-(6-((R)-1-((S)-2-метоксипент-4-енамидо)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадией 2 методики 22 с использованием изопропил 2-(6-((R)-1-((S)-2-гидроксипент-4-енамидо)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 588,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение по **примеру 615** получали в соответствии со стадиями 2–3 методики 25 с использованием изопропил 7-метокси-2-(6-((R)-1-((S)-2-метоксипент-4-енамидо)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата.

Методика 42 (пример 626):

1-(дифторметил)-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид



Стадия 1. метил 6-фтор-2-[(2R,5R,7R,9E)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоксилат получали в соответствии со стадией 1 методики 33 с использованием метил 4-амино-2-фтор-5-нитро-бензоата и **I-142a**. ЭР/МС: *m/z* 504,3 $[M+H]^+$.

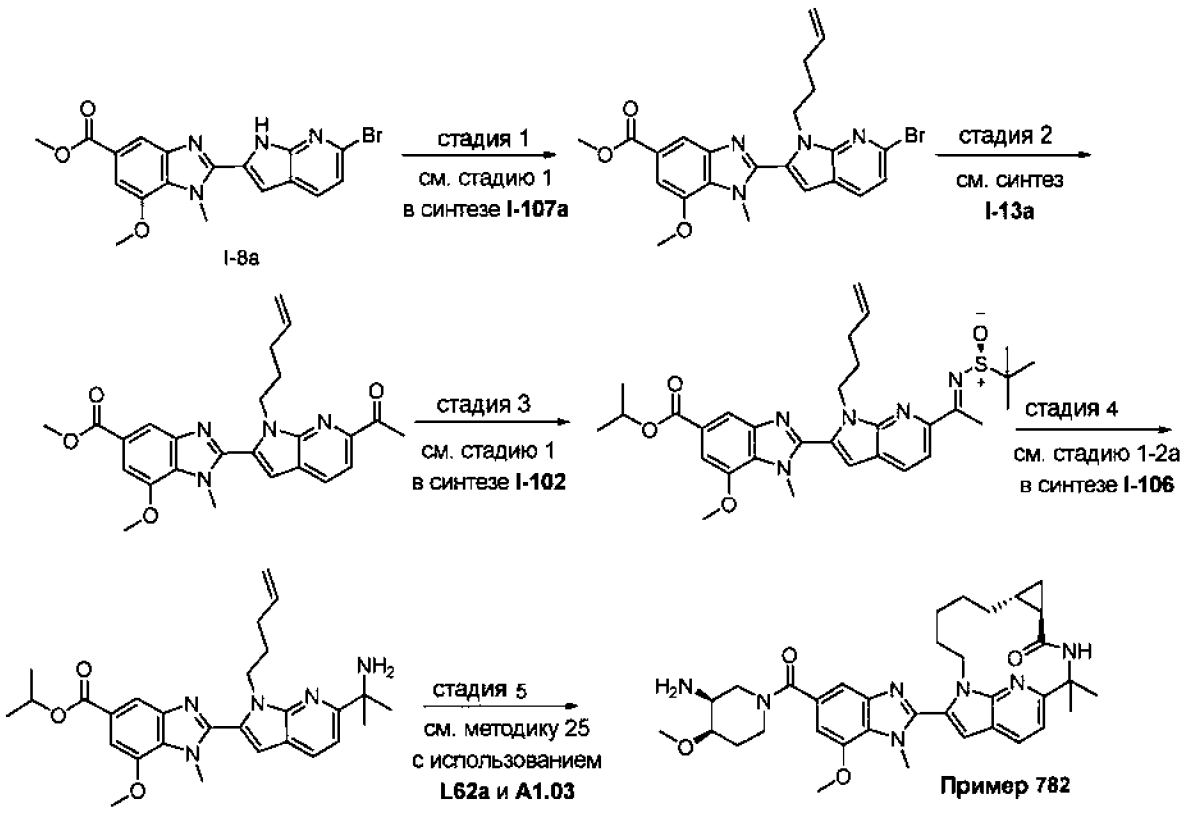
Стадия 2. Алкен был восстановлен с использованием стандартных условий гидрирования (1 атм) с палладием на угле (10% загрузка) в EtOAc/EtOH. ЭР/МС: *m/z* 506,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Раствор метил 6-фтор-2-[(11R)-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоксилата (88 мг, 0,174 мМоль) и K_2CO_3 (120 мг, 0,870 мМоль) в ДМФ (2 мл) при 90 °C барботировали хлордифторметаном в течение 10 минут. После охлаждения реакционную смесь распределяли между EtOAc и солевым раствором, сушили над MgSO4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением смеси 2:1 метил 1-(дифторметил)-6-фтор-2-[(2R,5R,7R)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксилата (и метил 3-(дифторметил)-6-фтор-2-[(2R,5R,7R)-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.05,7.016,20]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-3H-индол-5-карбоксилата). ЭР/МС: *m/z* 556,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Соединение по **примеру 626** было получено в соответствии со стадиями 2–3 методики 32 с использованием смеси 2:1 региоизомеров, описанных выше, а затем путем очистки препаративной ВЭЖХ (5 – 100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ).

Методика 44 (пример 782):

(5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,2-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он



Стадия 1. метил 2-(6-бром-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 в синтезе **I-107a** с использованием **I-8a** вместо **I-102**. ЭР/МС: *m/z* 483,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. метил 2-(6-ацетил-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для синтеза **I-13a** с использованием метил 2-(6-бром-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата вместо **I-10a**. ЭР/МС: *m/z* 447,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. изопропил (E)-2-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

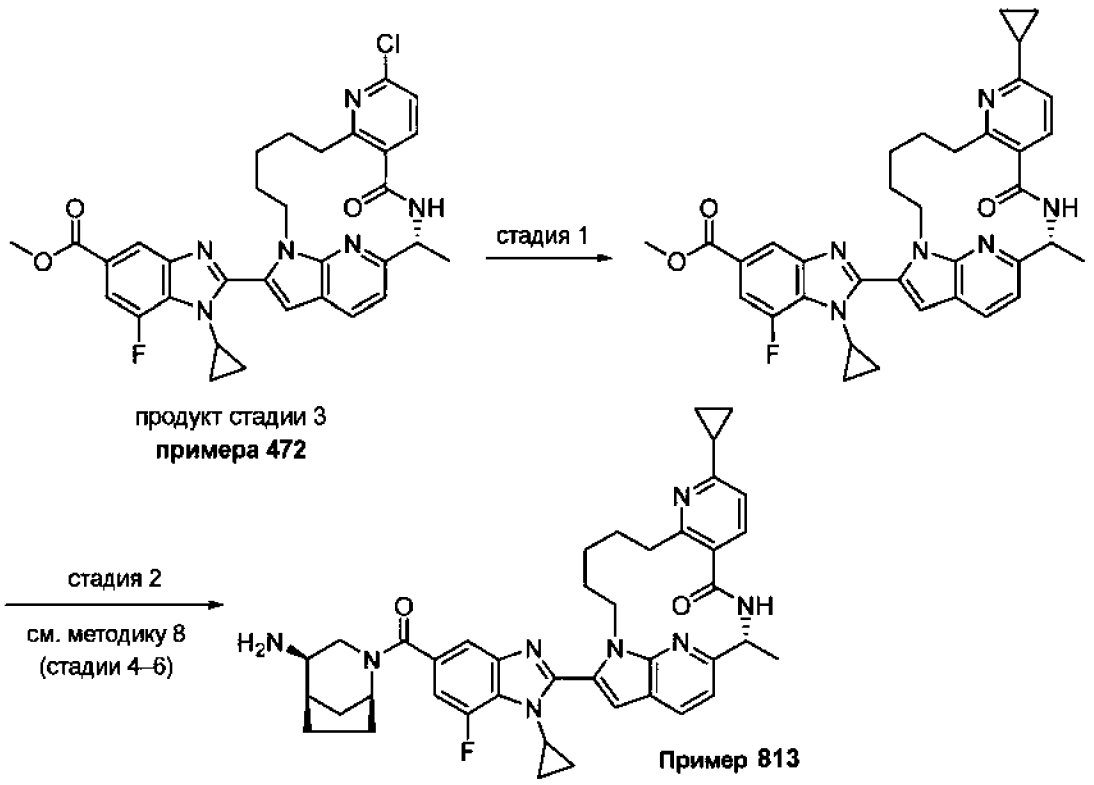
получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 синтеза **I-102 c** использованием метил 2-(6-ацетил-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата вместо **I-13a**. ЭР/МС: *m/z* 577,9 $[M+H]^+$.

Стадия 4. изопропил 2-(6-(2-аминопропан-2-ил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадий 1 и 2a в синтезе **I-106 c** использованием изопропил (E)-2-(6-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 490,4 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Соединение по **примеру 782** было получено в соответствии с методикой 25 с использованием изопропил 2-(6-(2-аминопропан-2-ил)-1-(пент-4-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата, **L62a** и **A1.03**.

Методика 45 (пример 813):

(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-циклопропил-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

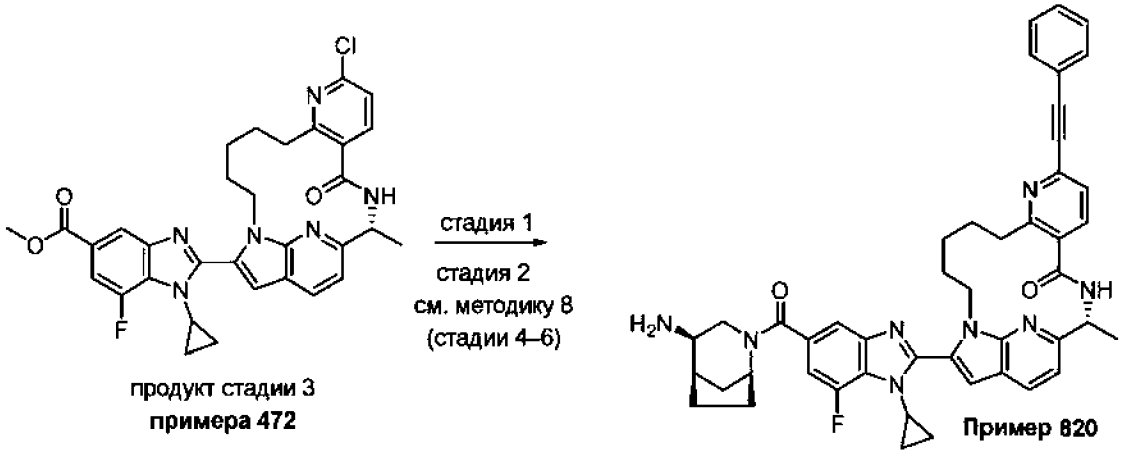


Стадия 1. Смесь метил 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилата (75,0 мг, 0,125 мМоль), циклопропилтрифторбората калия (56 мг, 0,375 мМоль), cataCXium Pd G4 (10 мг, 0,013 мМоль) и карбоната цезия (122 мг, 0,375 мМоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) нагревали при 100 градусах в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили ДХМ и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25-100% этилацетат в гексане с получением метил 1-циклопропил-2-[(2R)-8-циклопропил-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 607,2 $[M-H]^+$.

Стадия 2. Соединение по **примеру 813** синтезировали в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием метил 1-циклопропил-2-[(2R)-8-циклопропил-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилата и **A18.**

Методика 46 (пример 820):

(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(2-фенилэтинил)-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он



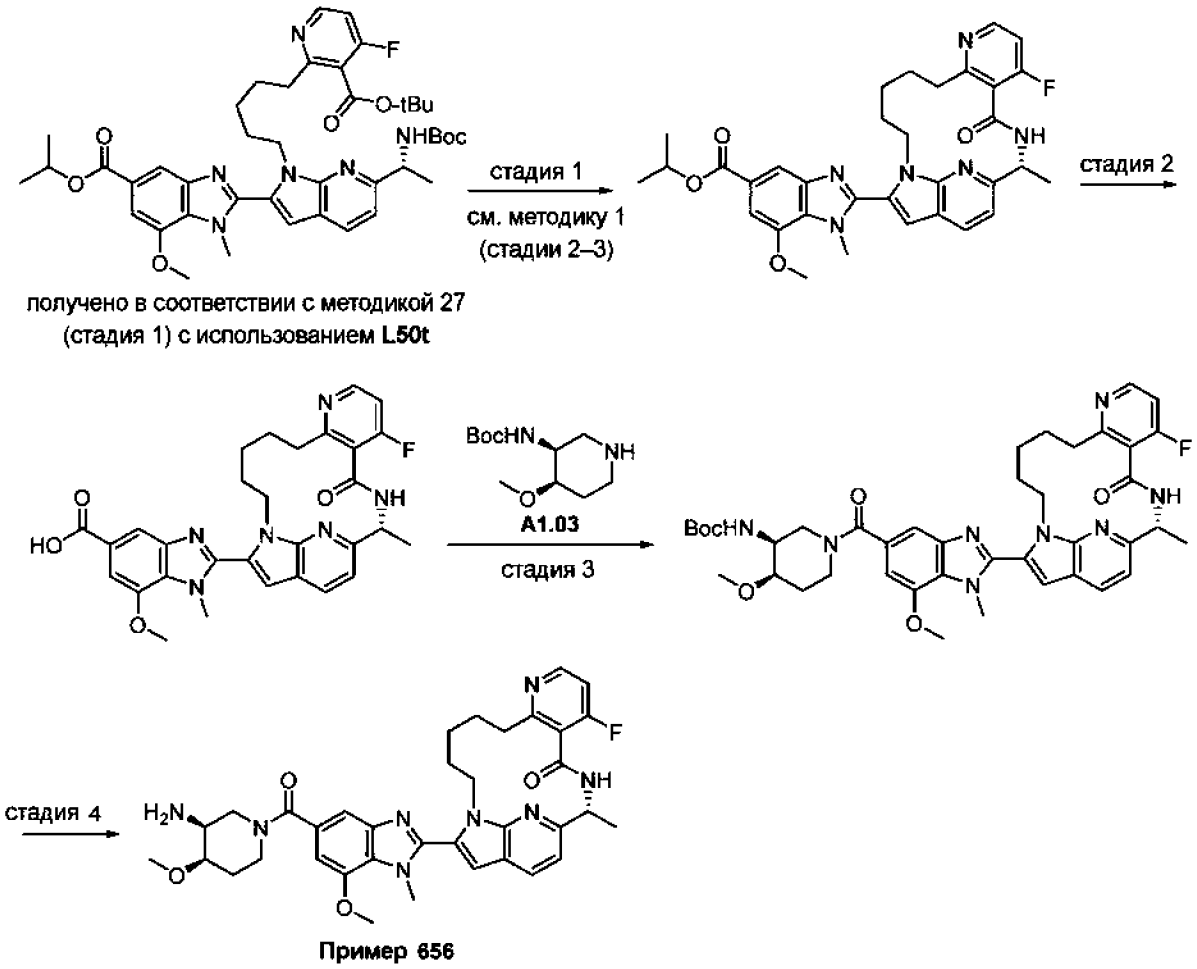
Стадия 1. Смесь с использованием метил 2-[(2R)-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-7-фторбензимидазол-5-карбоксилата (75,0 мг, 0,125 мМоль), трициклогексилфосфина (0,00140 г, 0,00499 мМоль) и фенилацетилена (0,0206 мл, 0,188 мМоль) в триэтиламине (1 мл) барботировали аргоном. Добавляли CuI (0,000951 г, 0,00499 мМоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,00350 г, 0,00499 мМоль) и реакционную смесь нагревали при 75 градусах в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили ДХМ и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25-100% этилацетат в гексане с получением метил 1-циклопропил-7-фтор-2-[(2R)-2-метил-4-оксо-8-(2-фенилэтинил)-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 667,2 $[M-H]^+$.

Стадия 2. Соединение по **примеру 820** синтезировали в соответствии со стадиями 4–6 методики 8 с использованием метил 1-циклопропил-7-фтор-2-[(2R)-2-метил-4-оксо-8-(2-фенилэтинил)-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксилата и **A18.**

Методика 47 (пример 656):

(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,9,16,22-

тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он



Стадия 1. изопропил 2-[(2R)-6-фтор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с процедурами, описанными на стадиях 2–3 методики 1 с использованием изопропил (R)-2-(1-(5-(3-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиридин-2-ил)пентил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата вместо этил (R)-2-(1-(8-(трет-бутокси)-8-оксооктил)-6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 599,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К изопропил 2-[(2R)-6-фтор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксилату (0,042 г, 0,070 мМоль) в DCE (0,9 мл) добавляли гидроксид триметилолова (0,127 г, 0,702 мМоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 недель. Смесь охлаждали до комнатной температуры

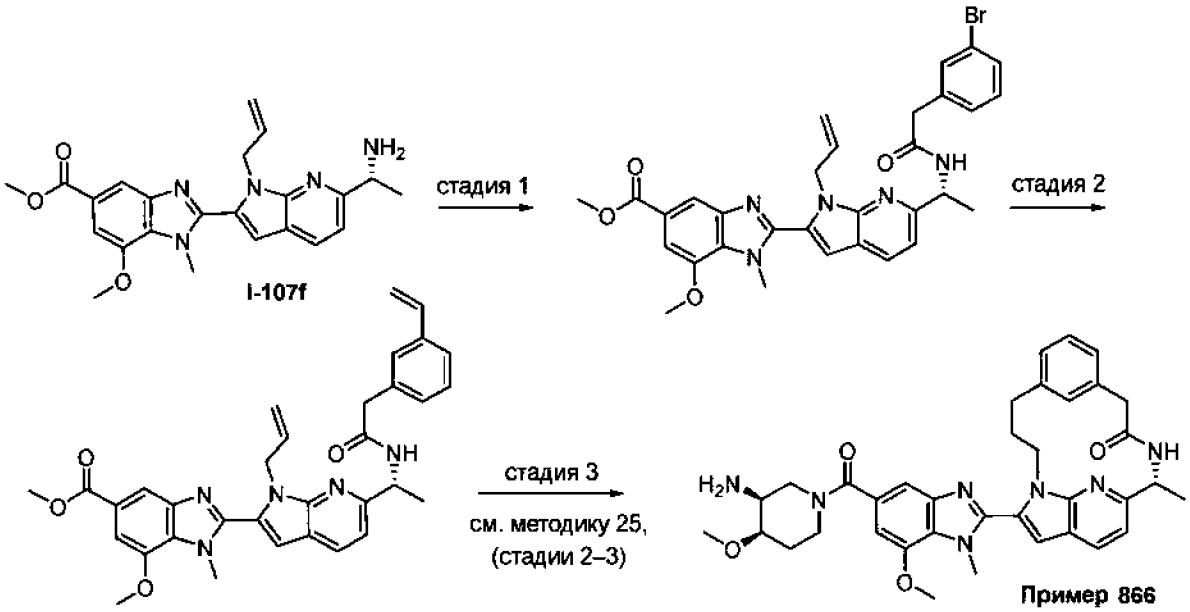
и концентрировали с получением неочищенной 2-[(2R)-6-фтор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоновой кислоты, которую использовали непосредственно. ЭР/МС: *m/z* 557,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. трет-бутил-N-[(3S,4R)-1-[2-[(2R)-6-фтор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10,019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбонил]-4-метокси-3-пиперидил]карбамат получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 методики 8, с использованием неочищенной (2-[(2R)-6-фтор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбоновой кислоты и **A1.03** вместо 7-метокси-1-метил-2-[(11R)-11-метил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.015,18]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты и **A2**, соответственно. ЭР/МС: *m/z* 769,4 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Неочищенный трет-бутил N-[(3S,4R)-1-[2-[(2R)-6-фтор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.05,10.019,23]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-7-метокси-1-метилбензимидазол-5-карбонил]-4-метокси-3-пиперидил]карбамат (около 0,070 мМоль) растворяли в ДХМ (0,7 мл) и ТФУ (0,7 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДМСО и воде и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением соединения по **примеру 656**.

Методика 48 (пример 866):

(13~{R})-19-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазатетрацикло[12.5.2.1^{5,9}.0^{17,20}]докоза-5,7,9(22),14(21),15,17(20),18-гептаен-11-он



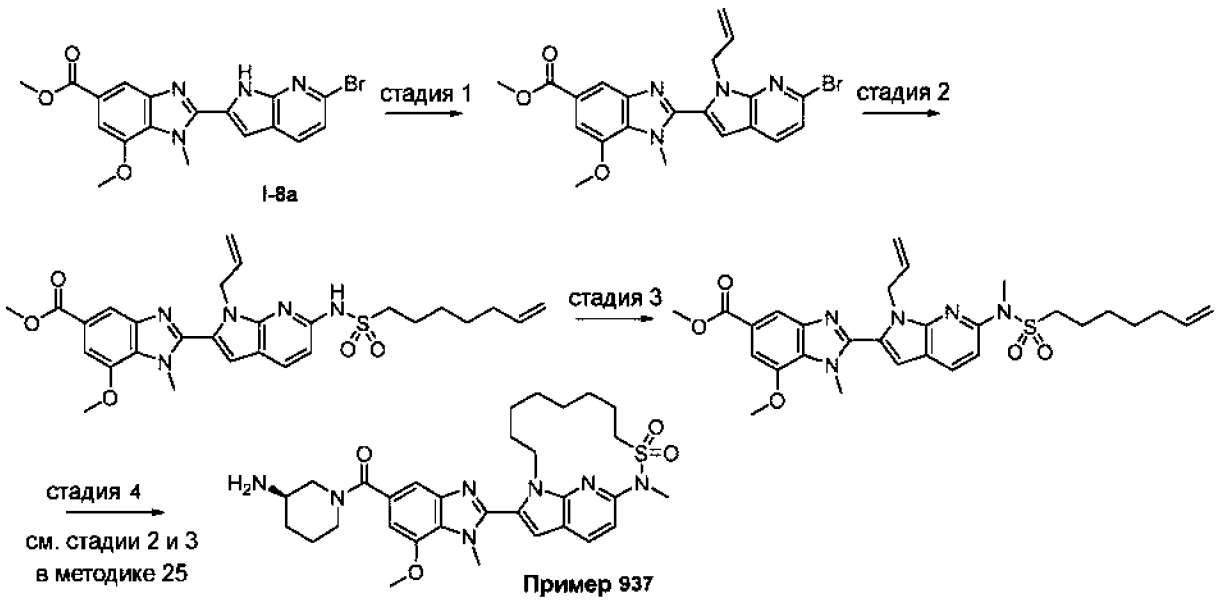
Стадия 1. метил (R)-2-(1-аллил-6-(1-(2-(3-бромфенил)ацетамидо)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 методики 25. ЭР/МС: *m/z* 644,4, 646,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. метил (R)-2-(1-аллил-6-(1-(2-(3-винилфенил)ацетамидо)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для стадии 1 **L67a**. ЭР/МС: *m/z* 592,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Соединение по **примеру 866** синтезировали в соответствии со стадиями 2–3 методики 25 с использованием метил (R)-2-(1-аллил-6-(1-(2-(3-винилфенил)ацетамидо)этил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и **A1.03**.

Методика 49 (пример 937):

[(3~{R})-3-амино-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-(11-метил-10,10-диоксо-10$l^{6}-тиа-1,11,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-ил]метанон



Стадия 1. Смесь **I-8a** (1000 мг, 2,41 мМоль), аллилбромида (0,25 мл, 2,89 мМоль) и карбоната цезия (2354 мг, 7.22 мМоль) в ДМФ (60 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 90 минут добавляли воду. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в *вакууме* с получением метил-2-(1-аллил-6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 455,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Смесь метил 2-(1-аллил-6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,22 мМоль), гепт-6-ен-1-сульфонамида (0,100 г, 0,000564 моль), карбоната калия (91,1 мг, 0,659 мМоль) и tBuXPhos G3 (0,0262 г, 3,29e-5 моль) в диоксане (5 мл) нагревали при 100° в атмосфере аргона. Через 6 часа реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-60% этилацетат в гексане) с получением метил-2-(1-аллил-6-(гепт-6-ен-1-илсульфонамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 552,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Йодметан (0,036 мл, 0,580 мМоль) добавляли к смеси метил 2-(1-аллил-6-(гепт-6-ен-1-илсульфонамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-

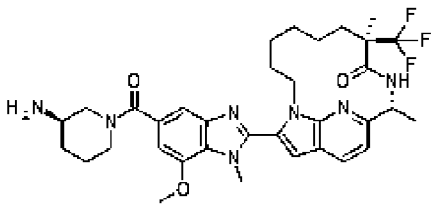
бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (80 мг, 0,145 мМоль) и карбоната калия (202 мг, 1,46 мМоль) в ДМФ (3 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь разводили этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2-(1-аллил-6-(N-метилгепт-6-ен-1-илсульфонамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата. ЭР/МС: *m/z* 566,1 $[M+H]^+$.

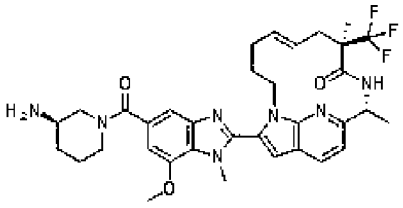
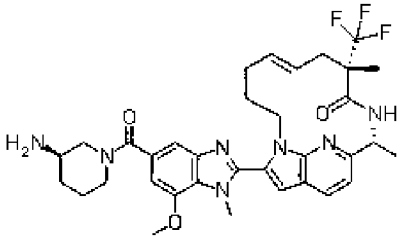
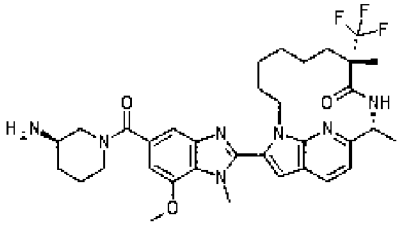
Стадия 4. Соединение по **примеру 937** получали в соответствии со стадиями 2 и 3 методики 25 с использованием метил 2-(1-аллил-6-(N-метилгепт-6-ен-1-илсульфонамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата и **A1**.

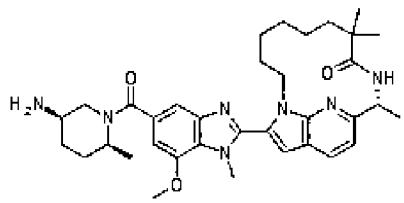
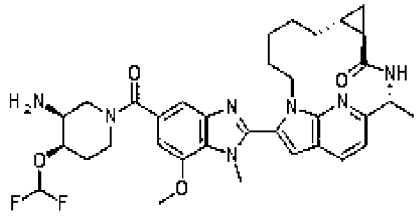
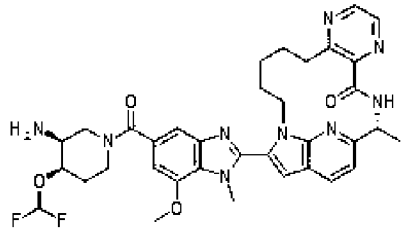
7. ТАБЛИЦЫ С ПРИМЕРАМИ

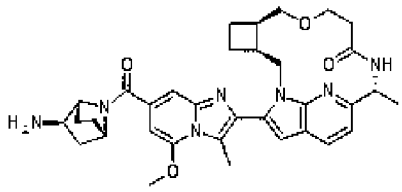
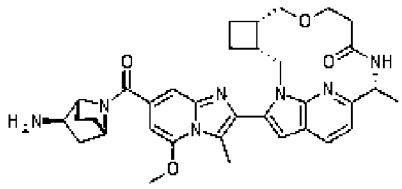
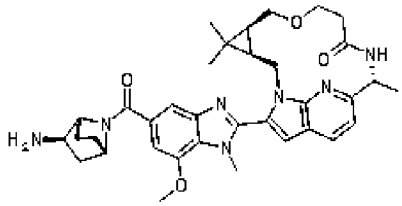
Примеры, перечисленные в **таблицах 1 и 1A**, были получены в соответствии с методиками, описанными в настоящем документе (и указанными в **таблице 2** в разделе «Методика») с использованием соответствующего промежуточного соединения 1, промежуточного соединения 2 и промежуточного соединения A (как указано в **таблице 2**). Характеристики соединений (МС и ^{1}H ЯМР) приведены в **таблице 3**.

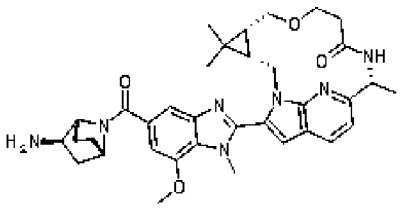
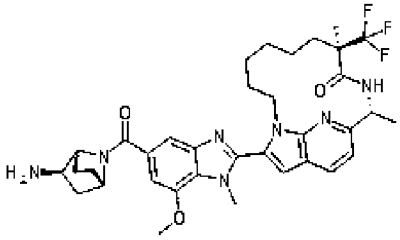
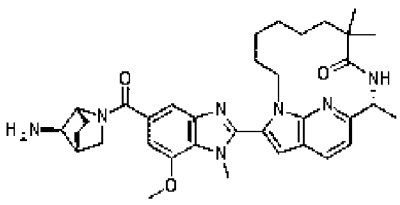
Таблица 1

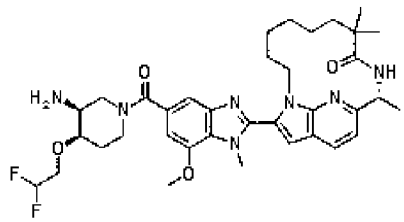
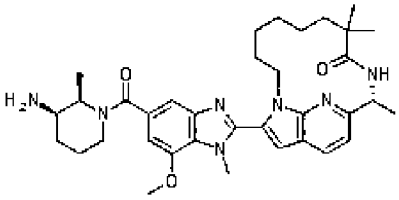
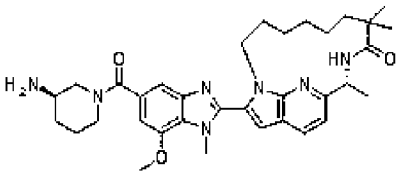
Пример	Структура	Название
1		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

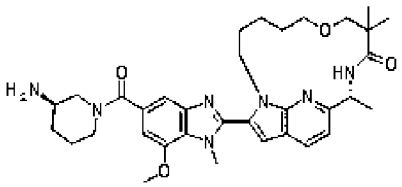
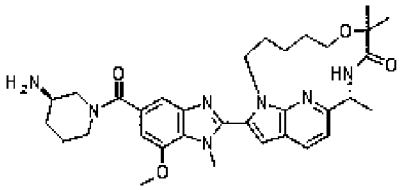
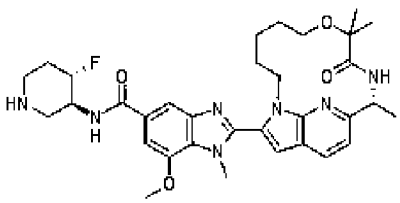
Пример	Структура	Название
2		(5~{E},8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-9-он
3		(5~{E},8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-9-он
4		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

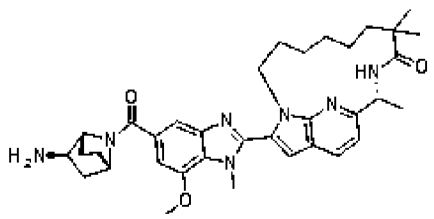
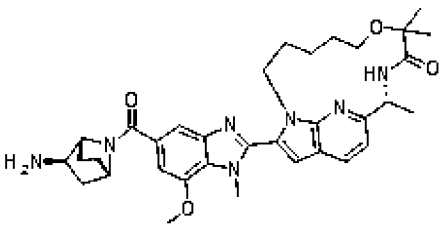
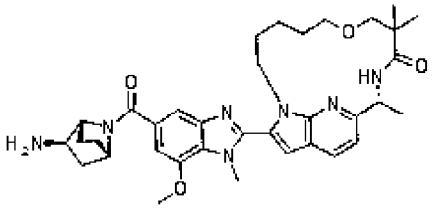
Пример	Структура	Название
5		(11~{R})-17-[5-[(2~{S},5~{R})-5-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
6		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
7		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

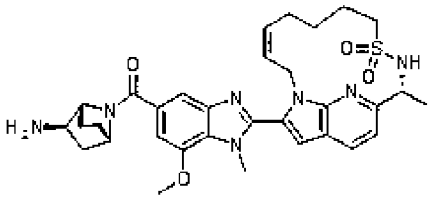
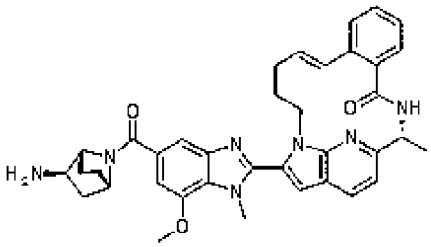
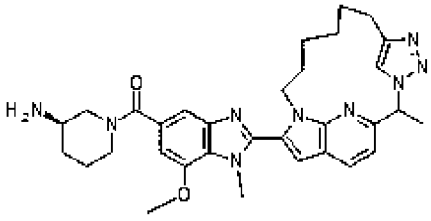
Пример	Структура	Название
8		(3~{S},6~{R},13~{R})-19-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-13-метил-8-окса-1,12,21-триазатетрацикло[12.5.2.0^{3,6}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
9		(3~{R},6~{S},13~{R})-19-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-13-метил-8-окса-1,12,21-триазатетрацикло[12.5.2.0^{3,6}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
10		(3~{R},5~{S},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-4,4,12-триметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

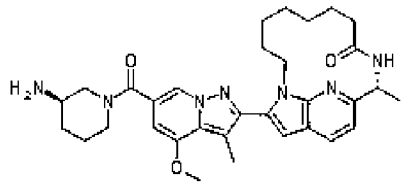
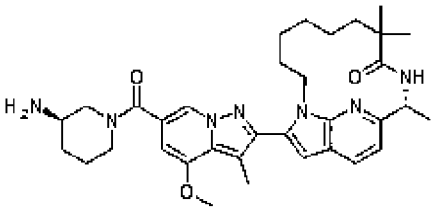
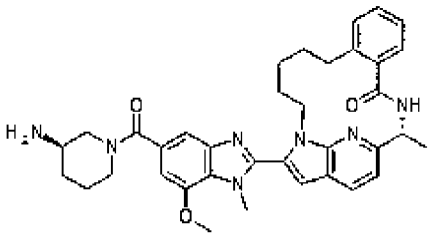
Пример	Структура	Название
11		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-4,4,12-триметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
12		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
13		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

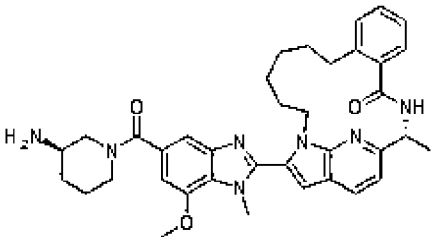
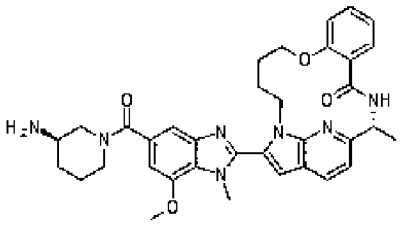
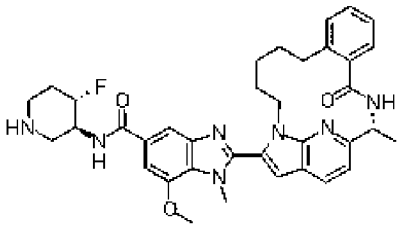
Пример	Структура	Название
14		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(2,2-дифтороэтокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
15		(11~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
16		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

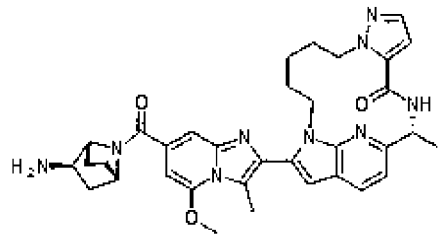
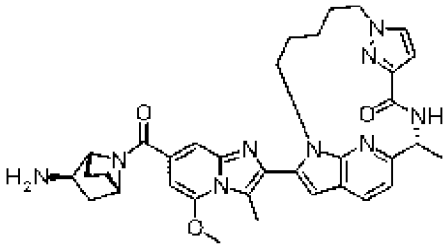
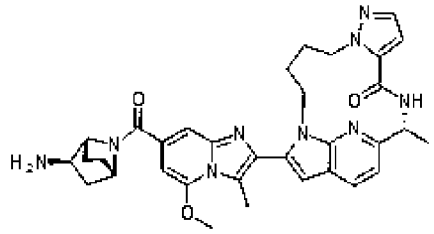
Пример	Структура	Название
17		(12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-7-окса-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
18		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
19		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

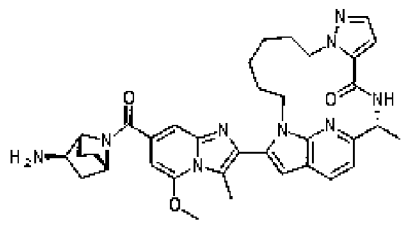
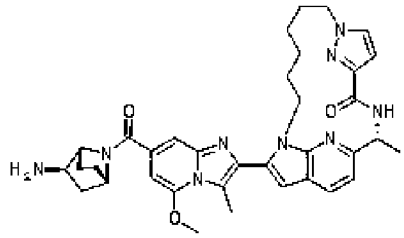
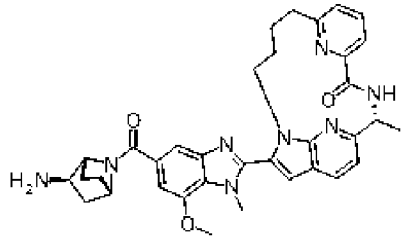
Пример	Структура	Название
20		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
21		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
22		(12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-7-окса-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

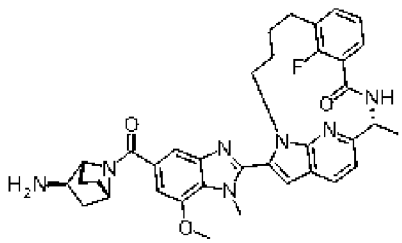
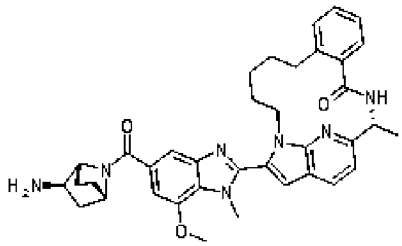
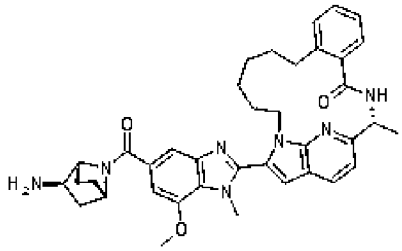
Пример	Структура	Название
23		[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-[7-метокси-1-метил-2-[(3~{Z},11~{R})-11-метил-9,9-диоксо-9$l^{6}-тиа-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-3,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]бензимидазол-5-ил]метанон
24		(2~{R},11~{E})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,11,17,19(23),20-октаен-4-он
25		[(3~{R})-3-амино-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-(2-метил-3,4,5,13,19-пентазатетрацикло[11.5.2.1^{3,6}.0^{16,20}]генэйкоза-1(19),4,6(21),14,16(20),17-гексаен-14-ил)бензимидазол-5-ил]метанон

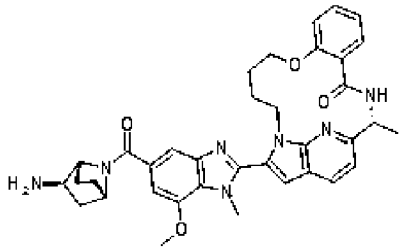
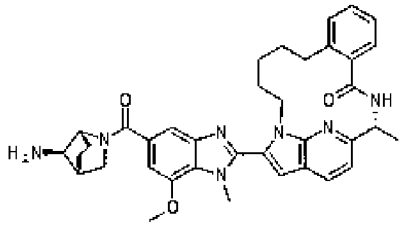
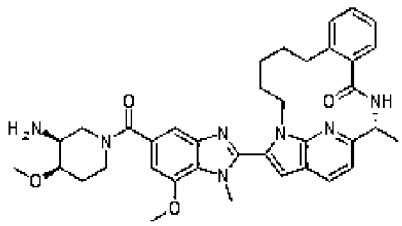
Пример	Структура	Название
26		(11~{R})-17-[6-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
27		(11~{R})-17-[6-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
28		(2~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он

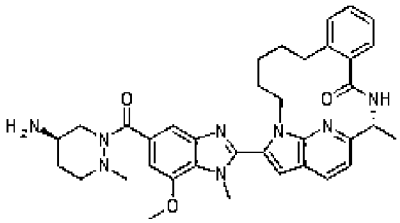
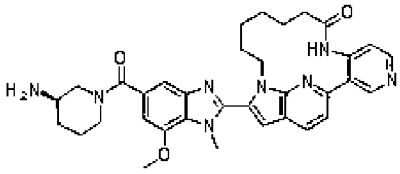
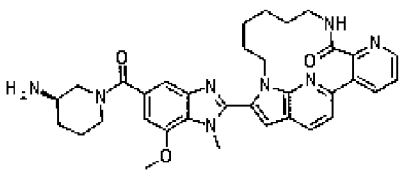
Пример	Структура	Название
29		(2~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,17,23-триазатетрацикло[15.5.2.0^{5,10}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),5,7,9,18,20(24),21-гептаен-4-он
30		(2~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-11-окса-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
31		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

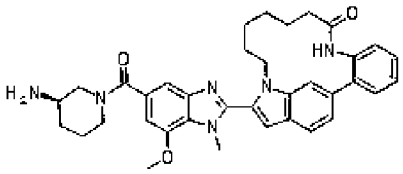
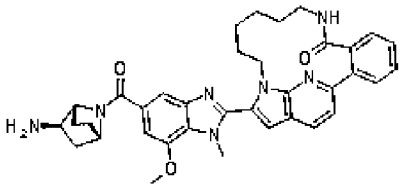
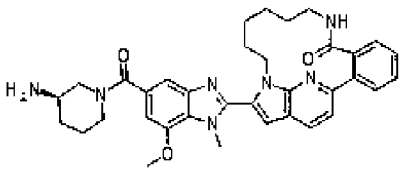
Пример	Структура	Название
32		(2~{R})-16-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2-метил-3,8,9,15,21-пентазатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5,7,16,18(22),19-гексаен-4-он
33		(2~{R})-15-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2-метил-3,8,14,20,22-пентазатетрацикло[12.5.2.1^{5,8}.0^{17,21}]докоза-1(20),5(22),6,15,17(21),18-гексаен-4-он
34		(2~{R})-15-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2-метил-3,8,9,14,20-пентазатетрацикло[12.5.2.0^{5,9}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),5,7,15,17(21),18-гексаен-4-он

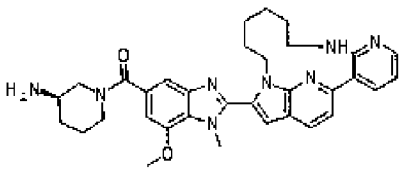
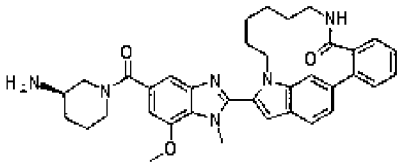
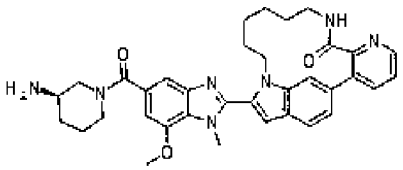
Пример	Структура	Название
35		(2~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2-метил-3,8,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,9}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,17,19(23),20-гексаен-4-он
36		(2~{R})-16-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2-метил-3,8,15,21,23-пентазатетрацикло[13.5.2.1^{5,8}.0^{18,22}]трикоза-1(21),5(23),6,16,18(22),19-гексаен-4-он
37		(2~{R})-15-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,14,20,22-тетразатетрацикло[12.5.2.1^{5,9}.0^{17,21}]докоза-1(20),5,7,9(22),15,17(21),18-гептаен-4-он

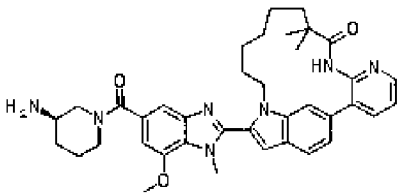
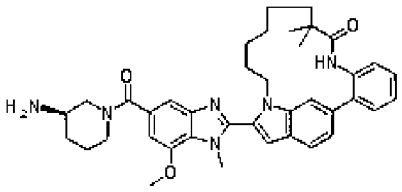
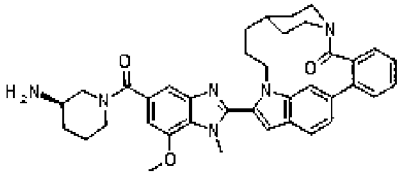
Пример	Структура	Название
38		(2~{R})-15-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-22-фтор-2-метил-3,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.1^{5,9}.0^{17,21}]докоза-1(20),5,7,9(22),15,17(21),18-гептаен-4-он
39		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
40		(2~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,17,23-триазатетрацикло[15.5.2.0^{5,10}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),5,7,9,18,20(24),21-гептаен-4-он

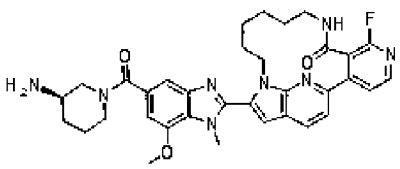
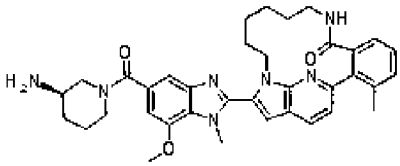
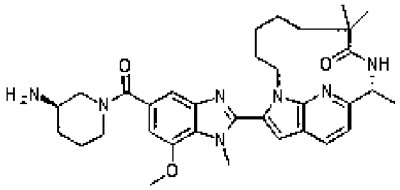
Пример	Структура	Название
41		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-11-окса-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
42		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
43		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он

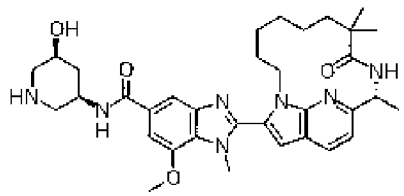
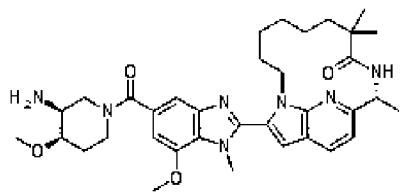
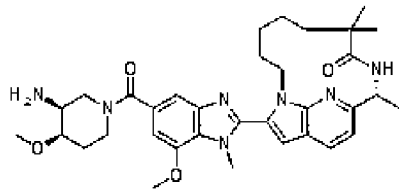
Пример	Структура	Название
44		(2~{R})-17-[5-[(5~{R})-5-амино-2-метил-гексагидропиридазин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
45		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-4,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он
46		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он

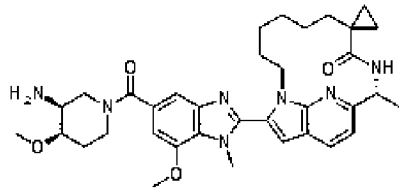
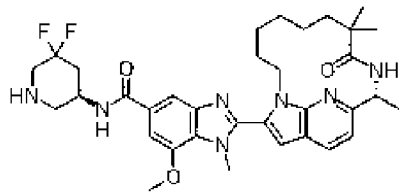
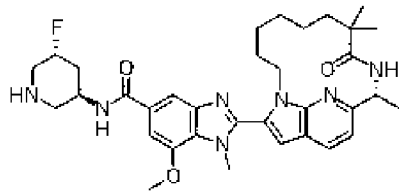
Пример	Структура	Название
47		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,16-диазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он
48		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он
49		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он

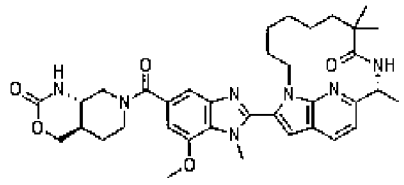
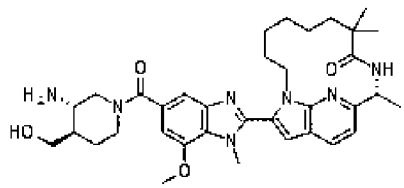
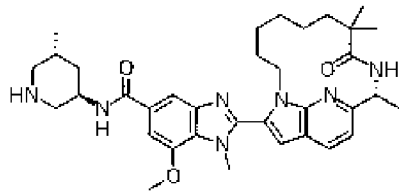
Пример	Структура	Название
50		[(3~{R})-3-амино-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-(6,8,15,21-тетразатетрацикло[13.5.2.0^{2,7}.0^{18,22}]докоза-1(21),2,4,6,16,18(22),19-гептаен-16-ил)бензимидазол-5-ил]метанон
51		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,16-диазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он
52		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,9,16-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он

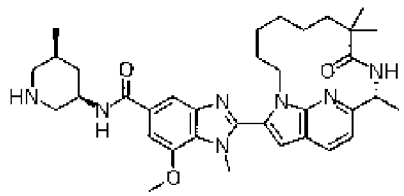
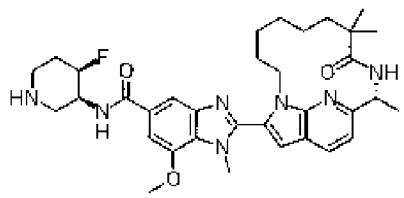
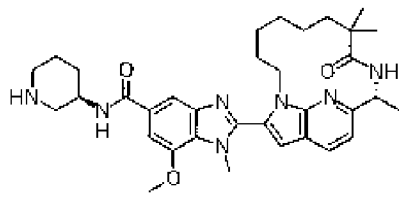
Пример	Структура	Название
53		18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10,10-диметил-6,8,17-триазатетрацикло[15.5.2.0^{2,7}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),2,4,6,18,20(24),21-гептаен-9-он
54		18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10,10-диметил-8,17-диазатетрацикло[15.5.2.0^{2,7}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),2,4,6,18,20(24),21-гептаен-9-он
55		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,16-диазапентацикло[14.5.2.2^{9,12}.0^{2,7}.0^{19,23}]пентакоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он

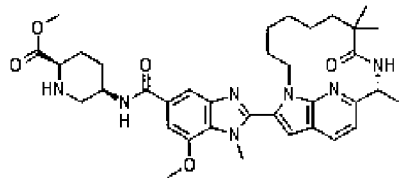
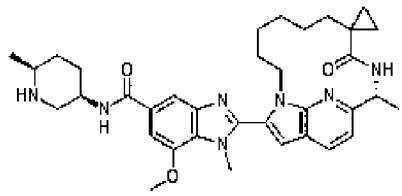
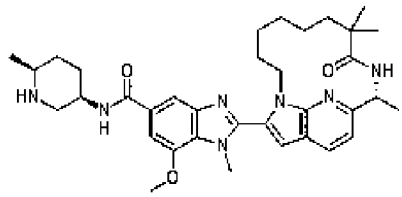
Пример	Структура	Название
56		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-5,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он
57		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3-метил-9,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он
58		(10~{R})-16-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,7,10-триметил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он

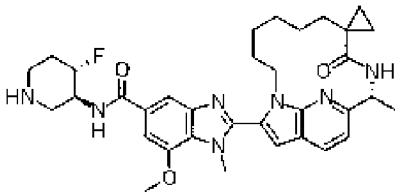
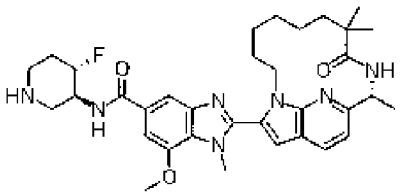
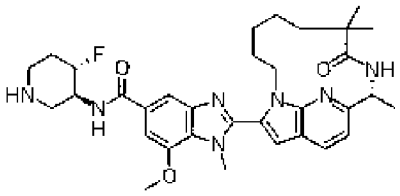
Пример	Структура	Название
59		~{N}-[(3~{R},5~{S})-5-гидрокси-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
60		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
61		(10~{R})-16-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,7,10-триметил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он

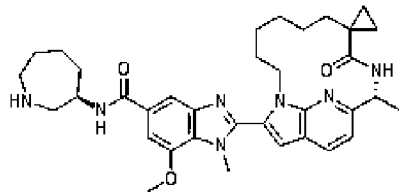
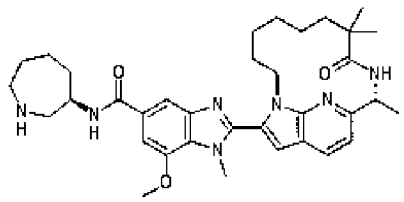
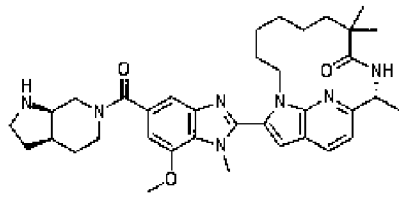
Пример	Структура	Название
62		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
63		~{N}-[(3~{R})-5,5-дифтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
64		~{N}-[(3~{R},5~{R})-5-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

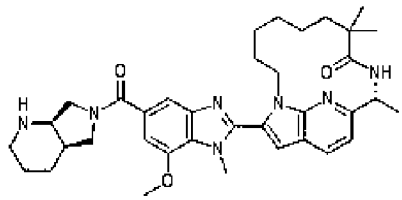
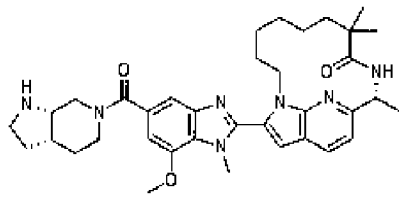
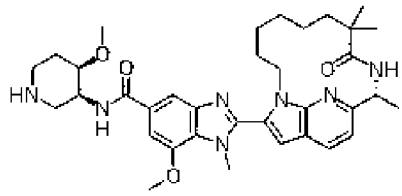
Пример	Структура	Название
65		(4~{a}~{R},8~{a}~{S})-7-[7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбонил]-4,4~{a},5,6,8,8~{a}-гексагидро-1~{H}-пиридо[3,4-d][1,3]оксазин-2-он
66		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
67		7-метокси-1-метил-~{N}-[(3~{R},5~{R})-5-метил-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

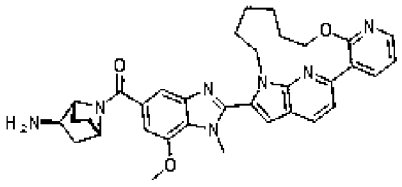
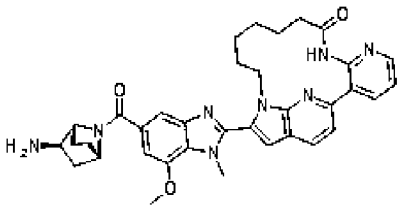
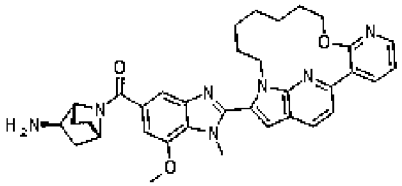
Пример	Структура	Название
68		7-метокси-1-метил-~{N}-[(3~{R},5~{S})-5-метил-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
69		~{N}-[(3~{S},4~{R})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
70		7-метокси-1-метил-~{N}-[(3~{R})-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

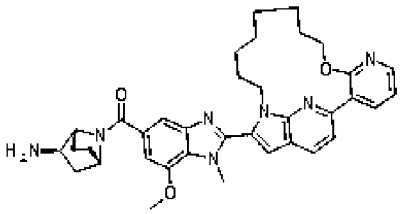
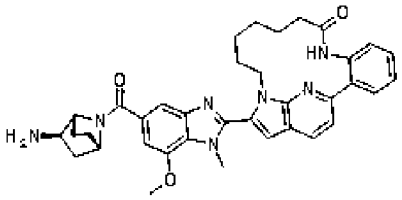
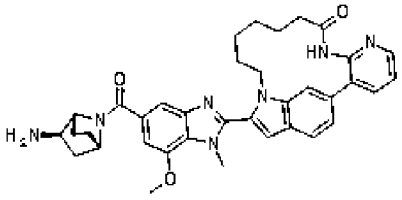
Пример	Структура	Название
71		метил (2~{R},5~{R})-5-[[7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбонил]амино]пиперидин-2-карбоксилат
72		7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-11-метил-9-оксо-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-17-ил]-~{N}-[(3~{R},6~{S})-6-метил-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
73		7-метокси-1-метил-~{N}-[(3~{R},6~{S})-6-метил-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

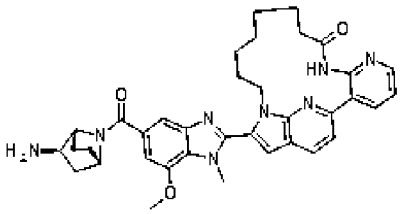
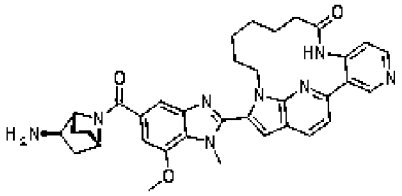
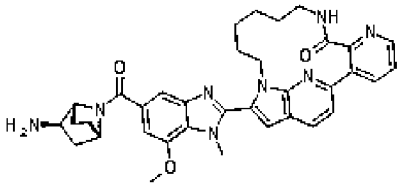
Пример	Структура	Название
74		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-11-метил-9-оксо-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
75		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
76		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(10~{R})-7,7,10-триметил-8-оксо-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-16-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

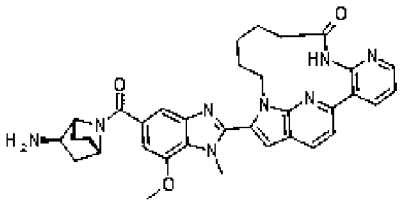
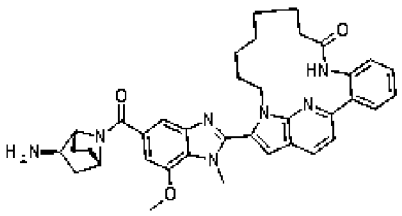
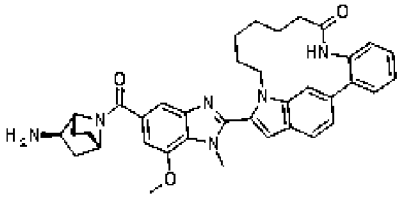
Пример	Структура	Название
77		~{N}-[(3~{R})-азепан-3-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-11-метил-9-оксо-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
78		~{N}-[(3~{R})-азепан-3-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
79		(11~{R})-17-[5-[(3~{a}~{R},7~{a}~{R})-1,2,3,3~{a},4,5,7,7~{a}-октагидропирроло[2,3-c]пиридин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

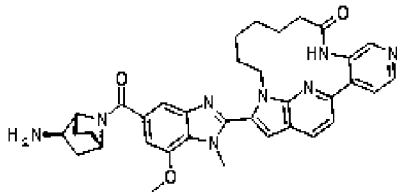
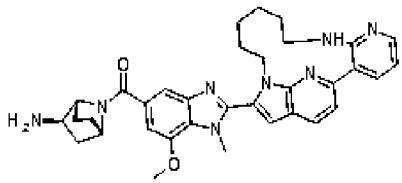
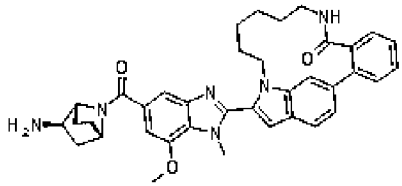
Пример	Структура	Название
80		(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{R},7~{a}~{R})-1,2,3,4,4~{a},5,7,7~{a}-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
81		(11~{R})-17-[5-[(3~{a}~{S},7~{a}~{S})-1,2,3,3~{a},4,5,7,7~{a}-октагидропирроло[2,3-c]пиридин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
82		7-метокси-~{N}-[(3~{S},4~{R})-4-метокси-3-пиперидил]-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

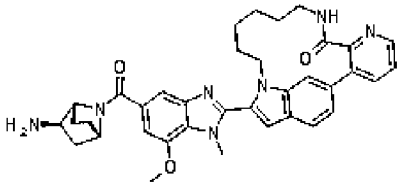
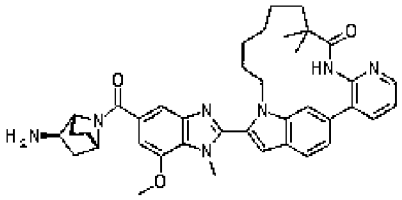
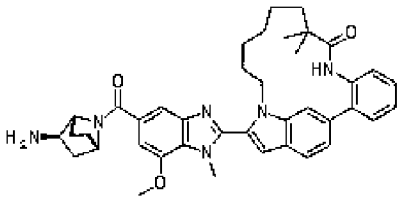
Пример	Структура	Название
83		[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-[7-метокси-1-метил-2-(8-окса-6,15,21-триазатетрацикло[13.5.2.0^{2,7}.0^{18,22}]докоза-1(21),2,4,6,16,18(22),19-гептаен-16-ил)бензимидазол-5-ил]метанон
84		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он
85		[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-[7-метокси-1-метил-2-(8-окса-6,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-17-ил)бензимидазол-5-ил]метанон

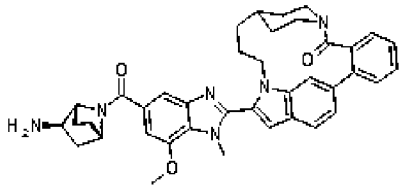
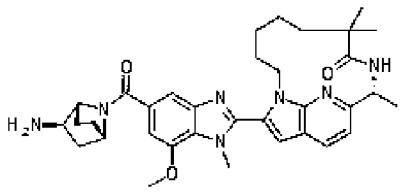
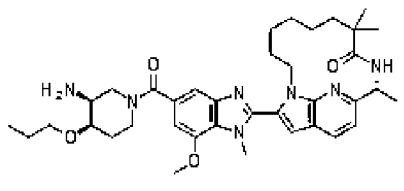
Пример	Структура	Название
86		[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-[7-метокси-1-метил-2-(8-окса-6,17,23-триазатетрацикло[15.5.2.0^{2,7}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),2,4,6,18,20(24),21-гептаен-18-ил)бензимидазол-5-ил]метанон
87		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он
88		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,8,16-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он

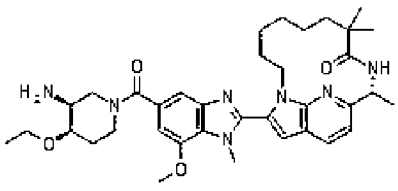
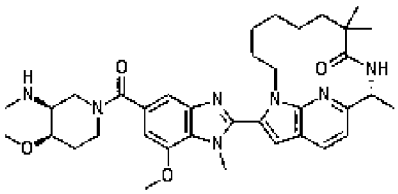
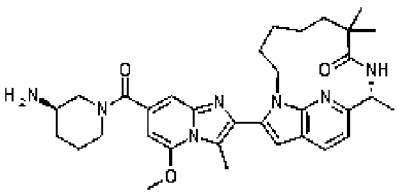
Пример	Структура	Название
89		18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,8,17,23-тетразатетрацикло[15.5.2.0^{2,7}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),2,4,6,18,20(24),21-гептаен-9-он
90		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-4,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он
91		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он

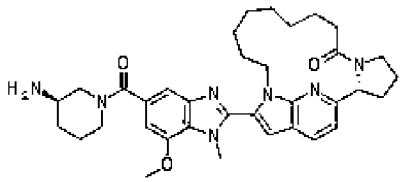
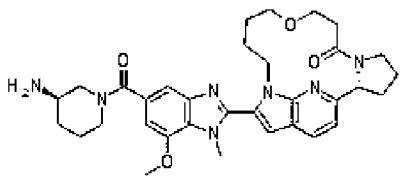
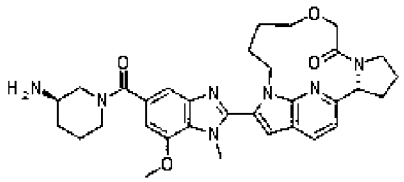
Пример	Структура	Название
92		16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,8,15,21-тетразатетрацикло[13.5.2.0^{2,7}.0^{18,22}]докоза-1(21),2(7),3,5,16,18(22),19-гептаен-9-он
93		18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,17,23-триазатетрацикло[15.5.2.0^{2,7}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),2,4,6,18,20(24),21-гептаен-9-он
94		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,16-диазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он

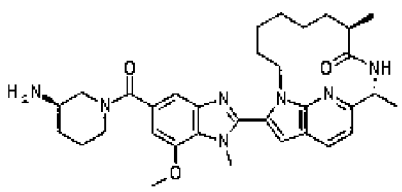
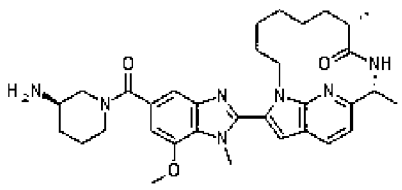
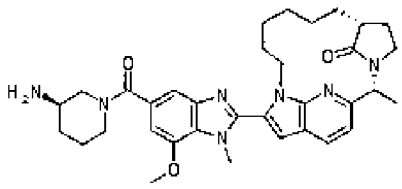
Пример	Структура	Название
95		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-5,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-9-он
96		[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-[7-метокси-1-метил-2-(6,8,15,21-тетразатетрацикло[13.5.2.0^{2,7}.0^{18,22}]докоза-1(21),2,4,6,16,18(22),19-гептаен-16-ил)бензимидазол-5-ил]метанон
97		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,16-диазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он

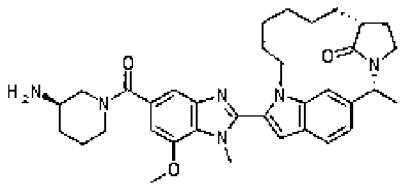
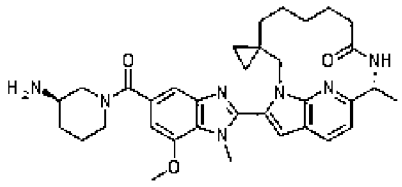
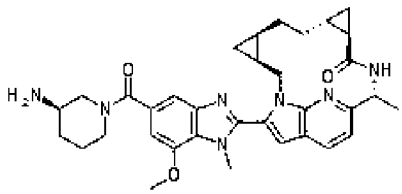
Пример	Структура	Название
98		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,9,16-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он
99		18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10,10-диметил-6,8,17-триазатетрацикло[15.5.2.0^{2,7}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),2(7),3,5,18,20(24),21-гептаен-9-он
100		18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10,10-диметил-8,17-диазатетрацикло[15.5.2.0^{2,7}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),2(7),3,5,18,20(24),21-гептаен-9-он

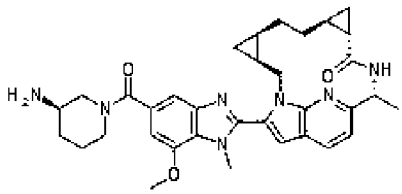
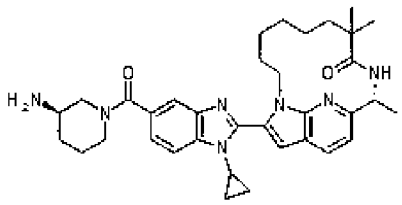
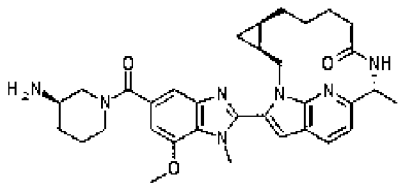
Пример	Структура	Название
101		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,16-диазапентацикло[14.5.2.2^{9,12}.0^{2,7}.0^{19,23}]пентакоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он
102		(10~{R})-16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,7,10-триметил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
103		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-пропокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

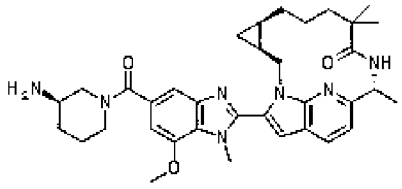
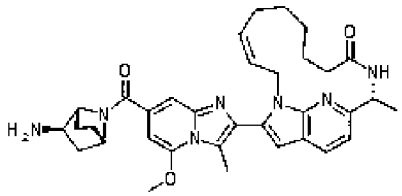
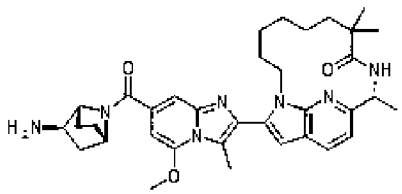
Пример	Структура	Название
104		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-этокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
105		(11~{R})-17-[7-метокси-5-[(3~{S},4~{R})-4-метокси-3-(метиламино)пиперидин-1-карбонил]-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
106		(10~{R})-16-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-7,7,10-триметил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он

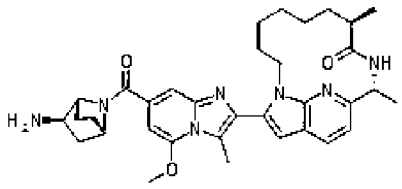
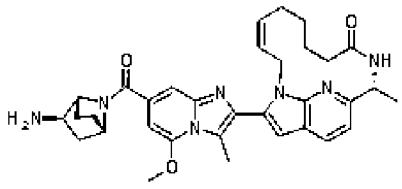
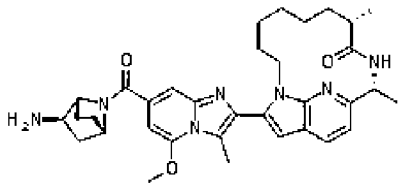
Пример	Структура	Название
107		(2~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,6}.0^{19,23}]трикоза-1(22),17,19(23),20-тетраен-7-он
108		(2~{R})-16-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10-окса-6,15,21-триазатетрацикло[13.5.2.0^{2,6}.0^{18,22}]докоза-1(21),16,18(22),19-тетраен-7-он
109		(2~{R})-15-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9-окса-6,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.0^{2,6}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),15,17(21),18-тетраен-7-он

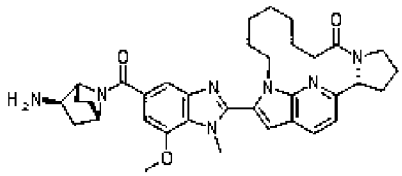
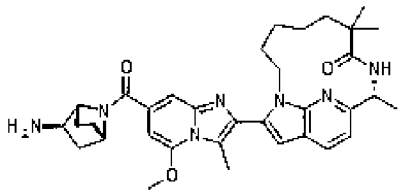
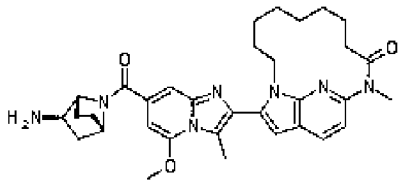
Пример	Структура	Название
110		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
111		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
112		(2~{R},6~{R})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.1^{3,6}.0^{16,20}]генэйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-21-он

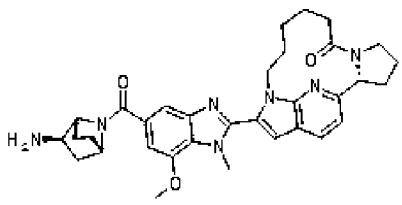
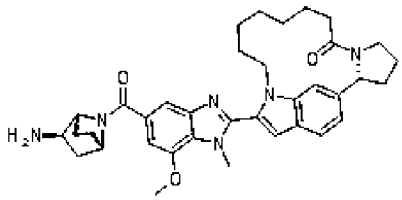
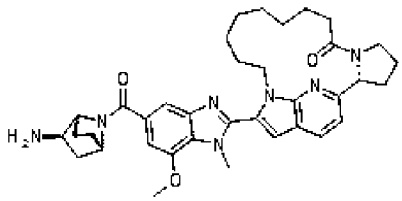
Пример	Структура	Название
113		(2~{R},6~{R})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.1^{3,6}.0^{16,20}]генэйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-21-он
114		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-3,1'-циклопропан]-9-он
115		(3~{S},5~{R},8~{R},10~{R},13~{R})-19-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он

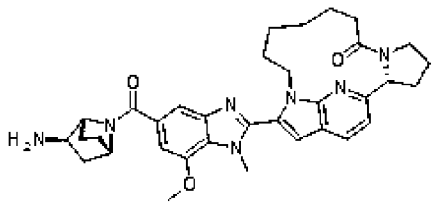
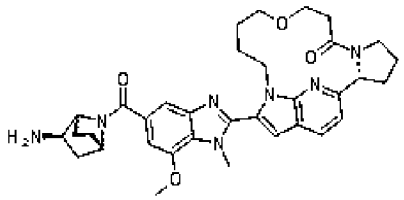
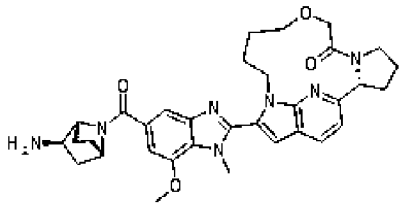
Пример	Структура	Название
116		(3~{S},5~{R},8~{S},10~{S},13~{R})-19-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
117		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
118		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

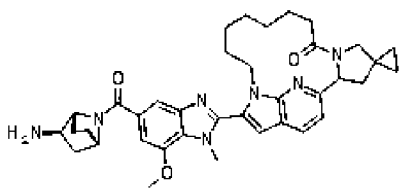
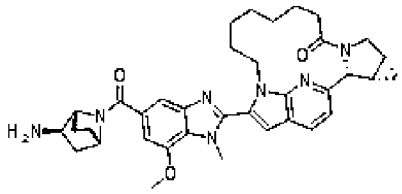
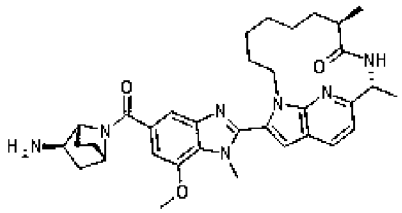
Пример	Структура	Название
119		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
120		(3~{Z},12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-3,13(20),14,16(19),17-пентаен-10-он
121		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

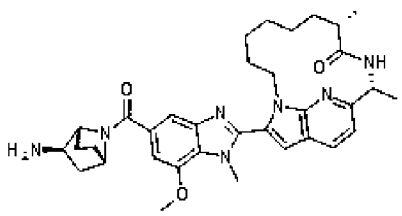
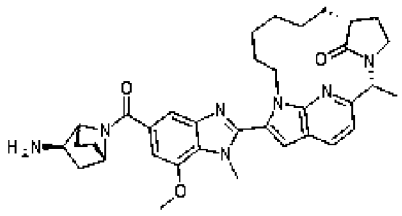
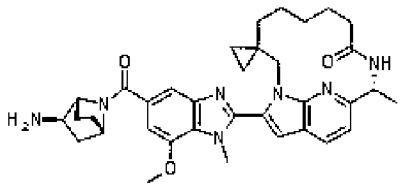
Пример	Структура	Название
122		(8~{R},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-8,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
123		(3~{Z},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-3,12(19),13,15(18),16-пентаен-9-он
124		(8~{S},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-8,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

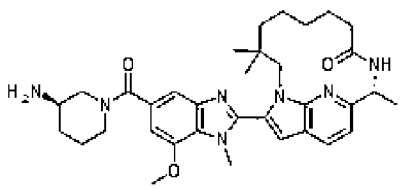
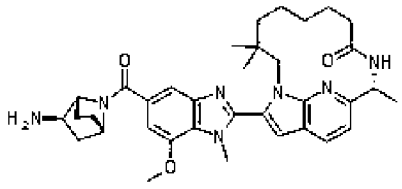
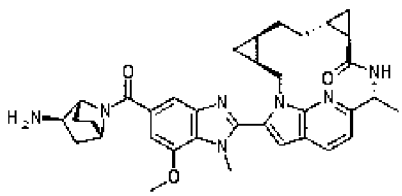
Пример	Структура	Название
125		(2~{R})-16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,15,21-триазатетрацикло[13.5.2.0^{2,6}.0^{18,22}]докоза-1(21),16,18(22),19-тетраен-7-он
126		(10~{R})-16-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-7,7,10-триметил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
127		17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-1,11,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-10-он

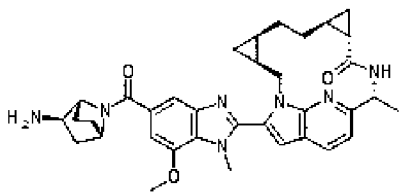
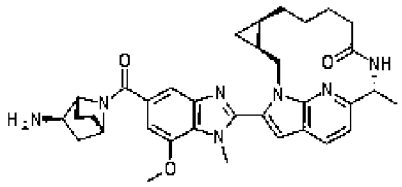
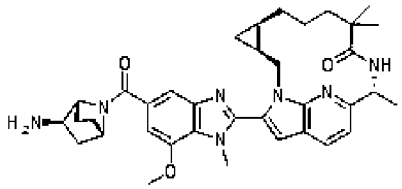
Пример	Структура	Название
128		(2~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{2,6}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-7-он
129		(2~{R})-16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,15-диазатетрацикло[13.5.2.0^{2,6}.0^{18,22}]докоза-1(21),16,18(22),19-тетраен-7-он
130		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{2,6}.0^{19,23}]трикоза-1(22),17,19(23),20-тетраен-7-он

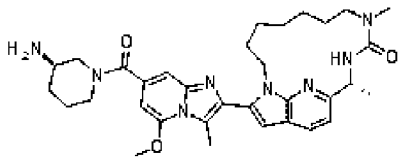
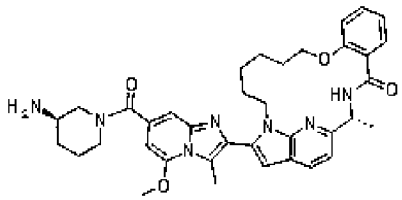
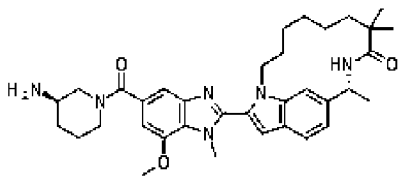
Пример	Структура	Название
131		(2~{R})-15-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.0^{2,6}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),15,17(21),18-тетраен-7-он
132		(2~{R})-16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10-окса-6,15,21-триазатетрацикло[13.5.2.0^{2,6}.0^{18,22}]докоза-1(21),16,18(22),19-тетраен-7-он
133		(2~{R})-15-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9-окса-6,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.0^{2,6}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),15,17(21),18-тетраен-7-он

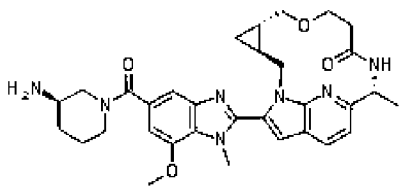
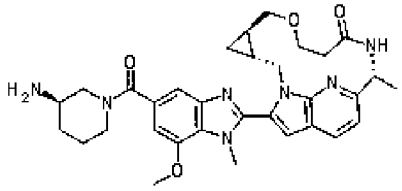
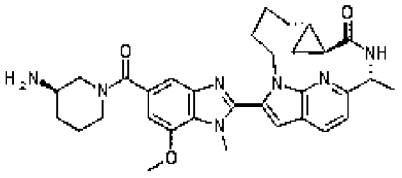
Пример	Структура	Название
134		16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]спиро[6,15,21-триазатетрацикло[13.5.2.0^{2,6}.0^{18,22}]докоза-1(21),16,18(22),19-тетраен-4,1'-циклопропан]-7-он
135		(2~{R},3~{S},5~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,16,22-триазапентацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{19,23}]трикоза-1(22),17,19(23),20-тетраен-8-он
136		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

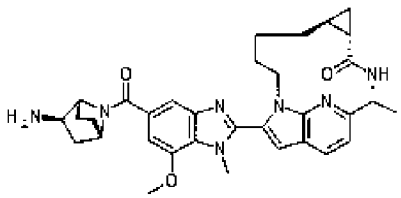
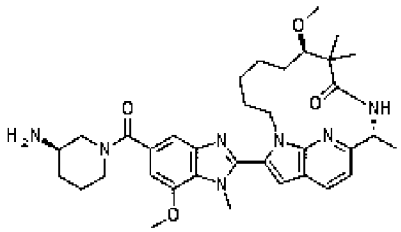
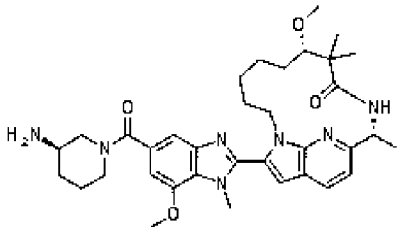
Пример	Структура	Название
137		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
138		(2~{R},6~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.1^{3,6}.0^{16,20}]генэйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-21-он
139		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-3,1'-циклопропан]-9-он

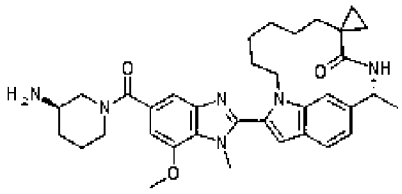
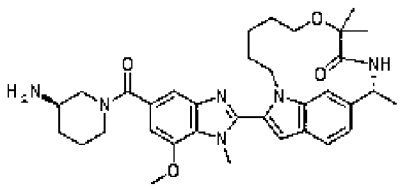
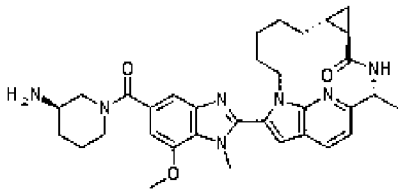
Пример	Структура	Название
140		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
141		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
142		(3~{S},5~{R},8~{R},10~{R},13~{R})-19-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он

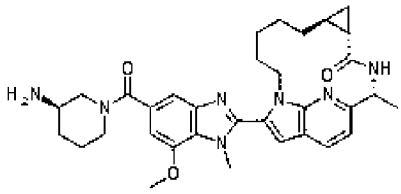
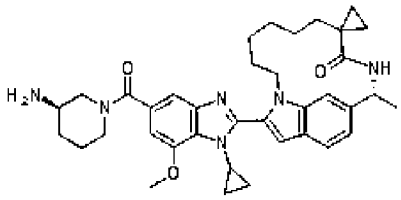
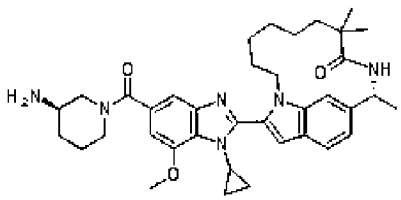
Пример	Структура	Название
143		(3~{S},5~{R},8~{S},10~{S},13~{R})-19-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
144		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
145		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

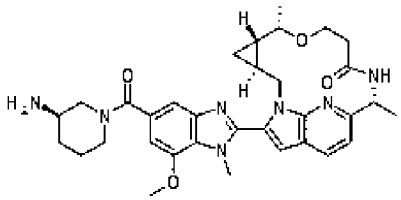
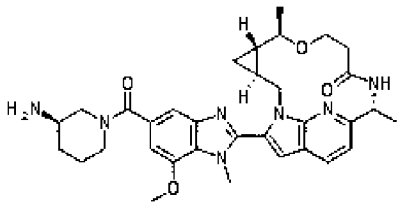
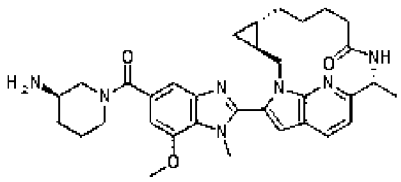
Пример	Структура	Название
146		(12~{R})-18-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-9,12-диметил-1,9,11,20-тетразатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
147		(2~{R})-19-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-2-метил-11-окса-3,18,24-триазатетрацикло[16.5.2.0^{5,10}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),5(10),6,8,19,21(25),22-гептаен-4-он
148		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

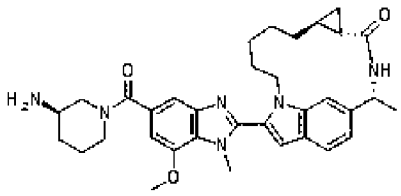
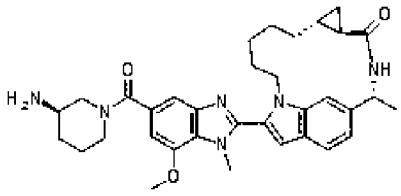
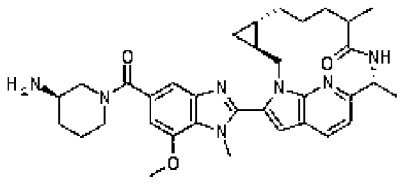
Пример	Структура	Название
149		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
150		(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
151		(2~{R},5~{S},7~{S})-13-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,12,18-триазатетрацикло[10.5.2.0^{5,7}.0^{15,19}]нонадека-1(18),13,15(19),16-тетраен-4-он

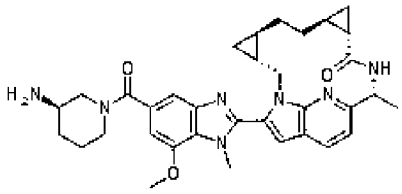
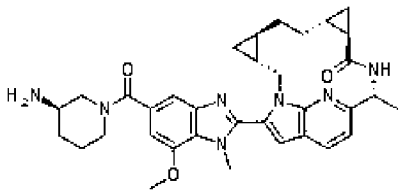
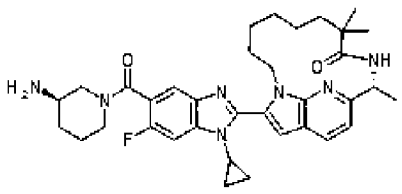
Пример	Структура	Название
152		(2~{R},5~{S},7~{S})-13-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,12,18-триазатетрацикло[10.5.2.0^{5,7}.0^{15,19}]нонадека-1(18),13,15(19),16-тетраен-4-он
153		(7~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-метокси-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
154		(7~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-метокси-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

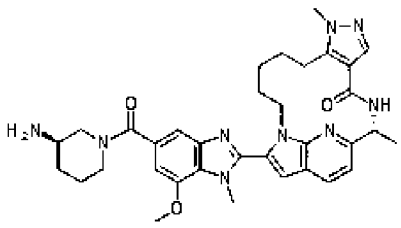
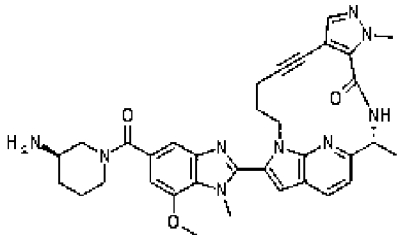
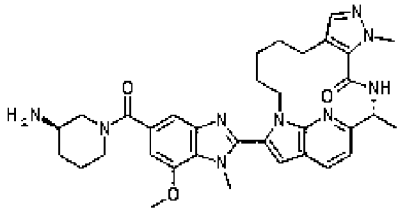
Пример	Структура	Название
155		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
156		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-7-окса-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
157		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

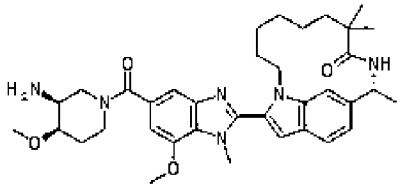
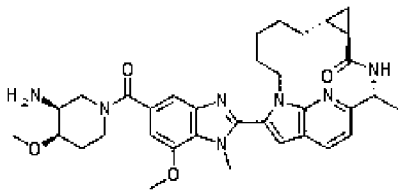
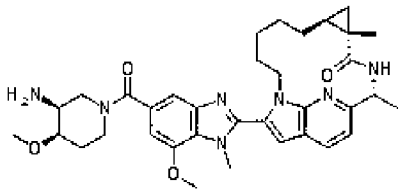
Пример	Структура	Название
158		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
159		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
160		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

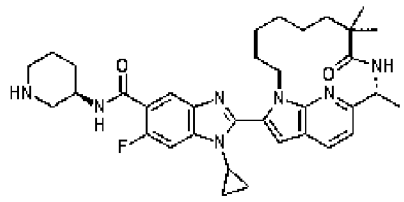
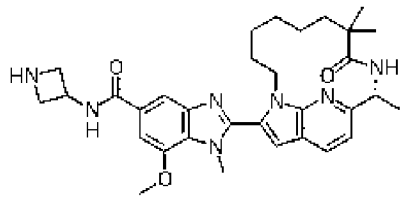
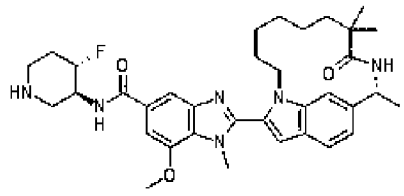
Пример	Структура	Название
161		(3~{S},5~{S},6~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
162		(3~{S},5~{S},6~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
163		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

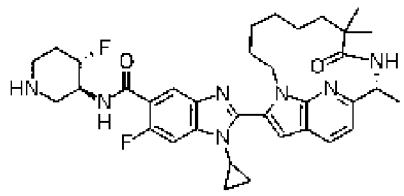
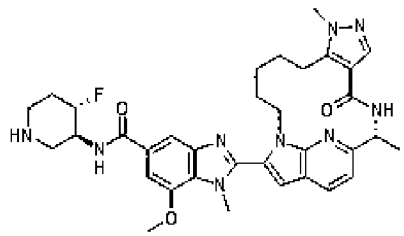
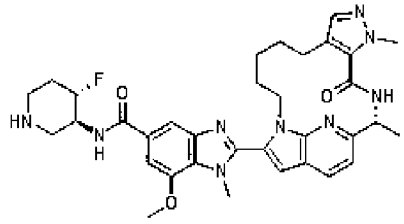
Пример	Структура	Название
164		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
165		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
166		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

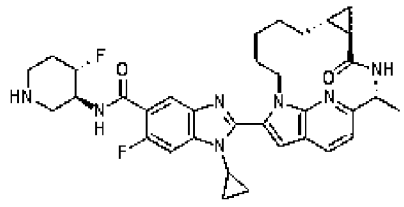
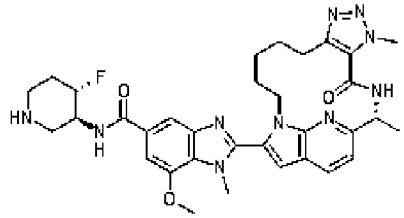
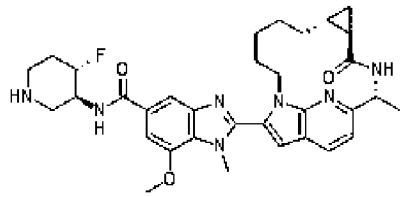
Пример	Структура	Название
167		(3~{R},5~{R},8~{S},10~{S},13~{R})-19-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
168		(3~{R},5~{R},8~{R},10~{R},13~{R})-19-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
169		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-6-фтор-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

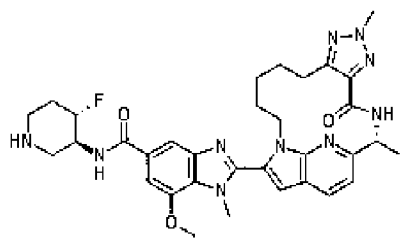
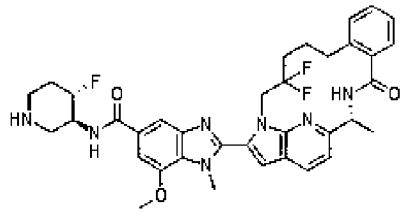
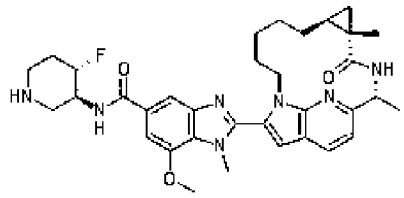
Пример	Структура	Название
170		(2~{R})-16-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,8-диметил-3,7,8,15,21-пентазатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5(9),6,16,18(22),19-гексаен-4-он
171		(2~{R})-16-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,6-диметил-3,6,7,15,21-пентазатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5(9),7,16,18(22),19-гексаен-10-ин-4-он
172		(2~{R})-16-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,6-диметил-3,6,7,15,21-пентазатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5(9),7,16,18(22),19-гексаен-4-он

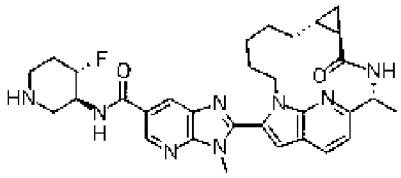
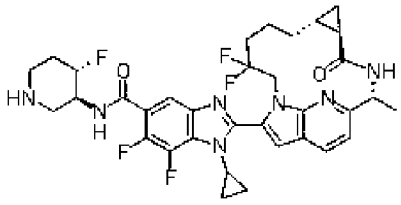
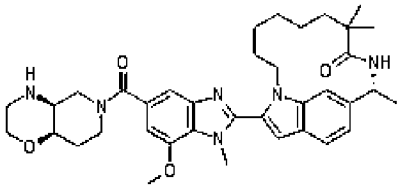
Пример	Структура	Название
173		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
174		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
175		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

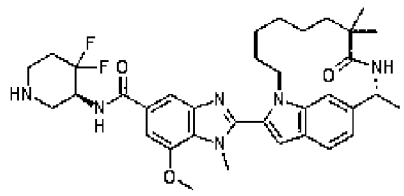
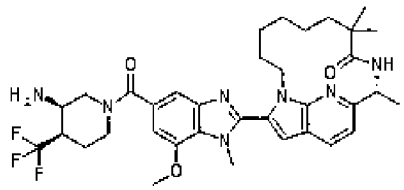
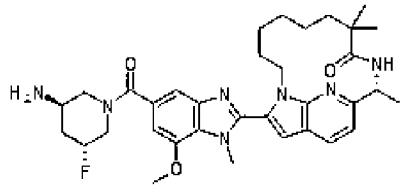
Пример	Структура	Название
176		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{R})-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
177		~{N}-(азетидин-3-ил)-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
178		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

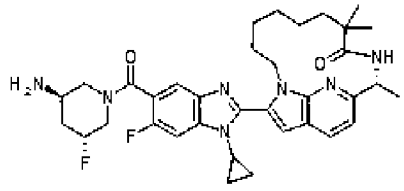
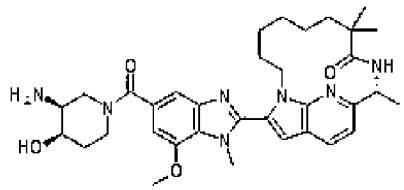
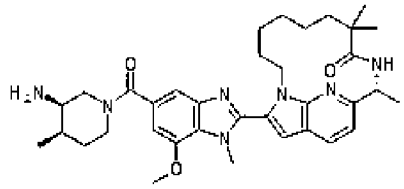
Пример	Структура	Название
179		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
180		2-[(2~{R})-2,8-диметил-4-оксо-3,7,8,15,21-пентазатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5(9),6,16,18(22),19-гексаен-16-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
181		2-[(2~{R})-2,6-диметил-4-оксо-3,6,7,15,21-пентазатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5(9),7,16,18(22),19-гексаен-16-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

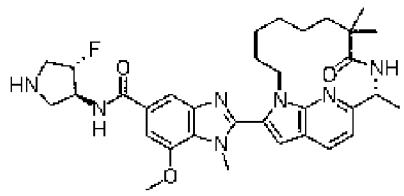
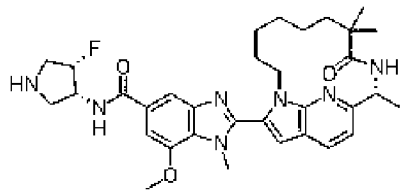
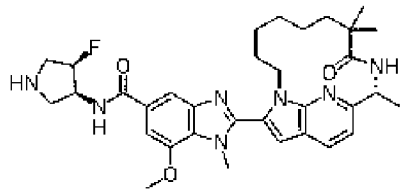
Пример	Структура	Название
182		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
183		2-[(2~{R})-2,6-диметил-4-оксо-3,6,7,8,15,21-гексатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5(9),7,16,18(22),19-гексаен-16-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
184		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

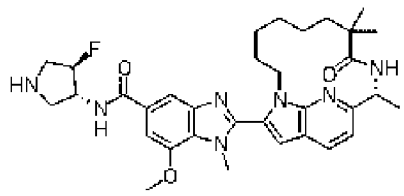
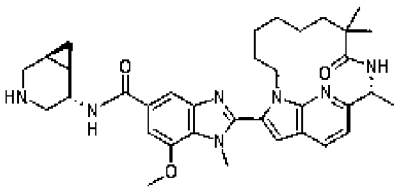
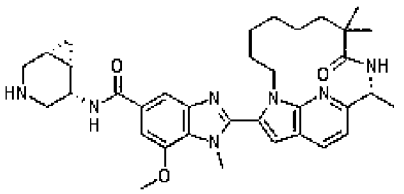
Пример	Структура	Название
185		2-[(2~{R})-2,7-диметил-4-оксо-3,6,7,8,15,21-гексатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5,8,16,18(22),19-гексаен-16-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
186		2-[(2~{R})-14,14-дифтор-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
187		2-[(2~{R},5~{S},7~{S})-2,5-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

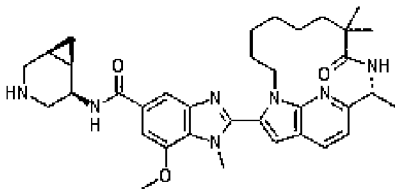
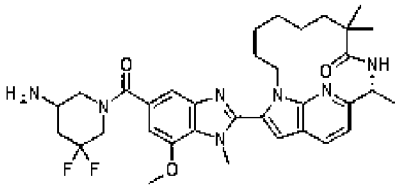
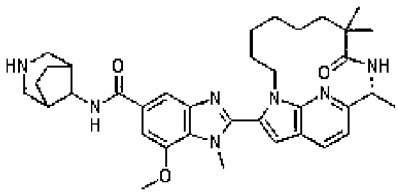
Пример	Структура	Название
188		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-3-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид
189		1-циклопропил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
190		(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{S},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

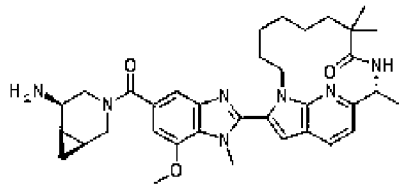
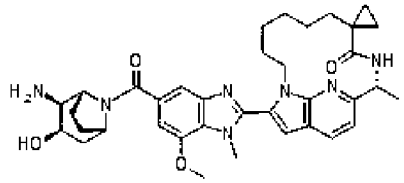
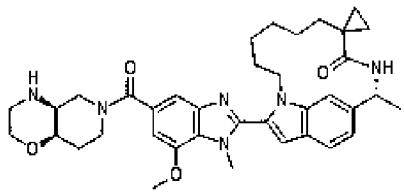
Пример	Структура	Название
191		~{N}-[(3~{S})-4,4-дифтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
192		(11~{R})-17-[5-[(3~{R},4~{R})-3-амино-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
193		(11~{R})-17-[5-[(3~{R},5~{R})-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

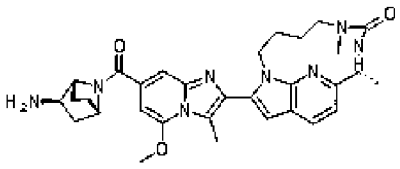
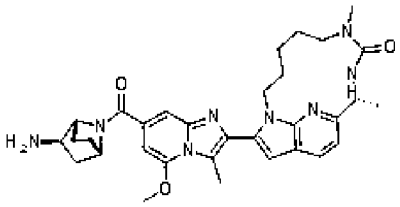
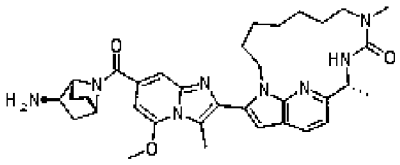
Пример	Структура	Название
194		(11~{R})-17-[5-[(3~{R},5~{R})-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-6-фтор-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
195		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
196		(11~{R})-17-[5-[(3~{R},4~{R})-3-амино-4-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

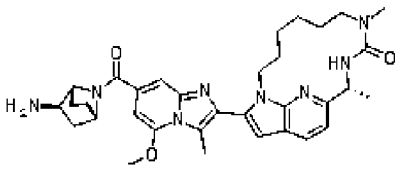
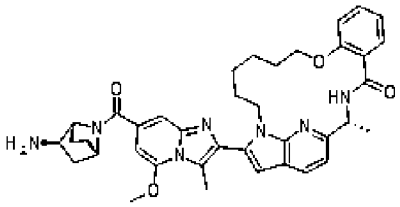
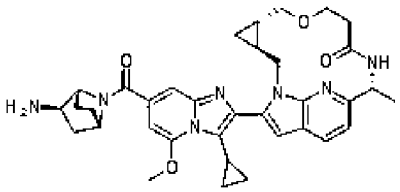
Пример	Структура	Название
197		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фторпирролидин-3-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
198		~{N}-[(3~{R},4~{S})-4-фторпирролидин-3-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
199		~{N}-[(3~{S},4~{R})-4-фторпирролидин-3-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

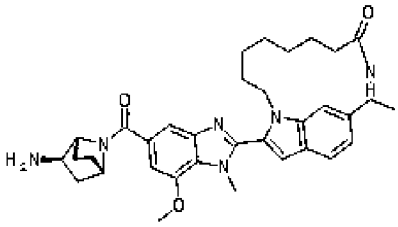
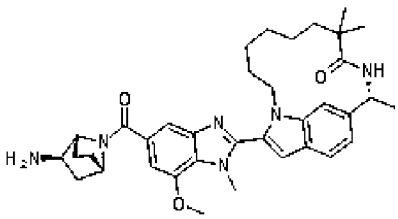
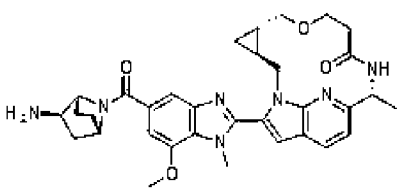
Пример	Структура	Название
200		~{N}-[(3~{R},4~{R})-4-фторпирролидин-3-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
201		~{N}-[(1~{S},5~{S},6~{R})-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
202		~{N}-[(1~{R},5~{S},6~{S})-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

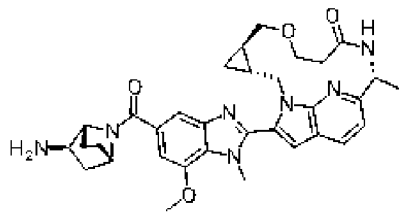
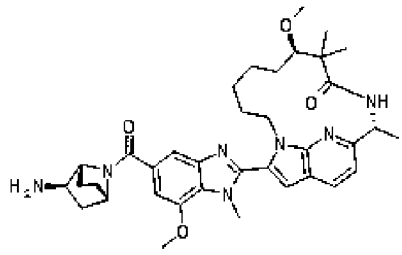
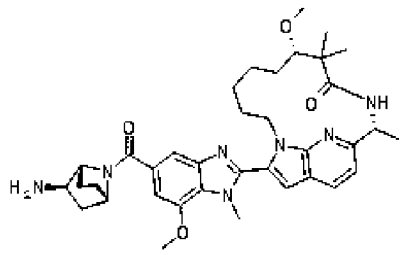
Пример	Структура	Название
203		~{N}-[(1~{S},5~{R},6~{R})-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
204		(11~{R})-17-[5-(5-амино-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
205		~{N}-(3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

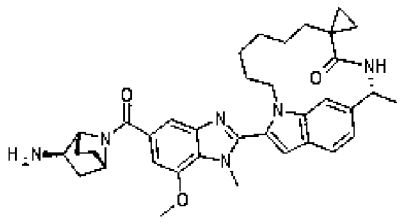
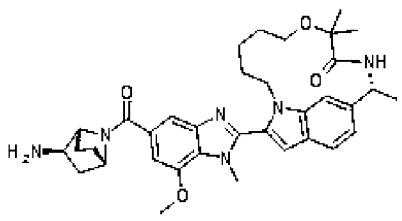
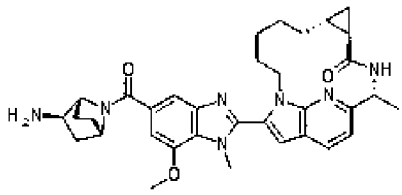
Пример	Структура	Название
206		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},5~{R},6~{R})-5-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
207		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{S},3~{R},5~{S})-2-амино-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
208		(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{S},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он

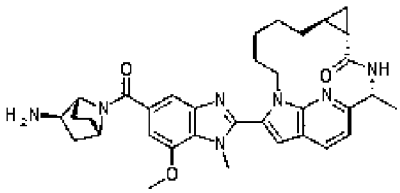
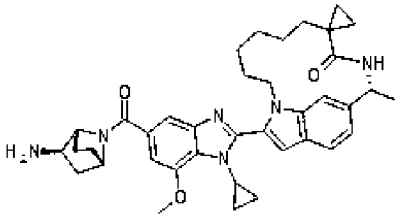
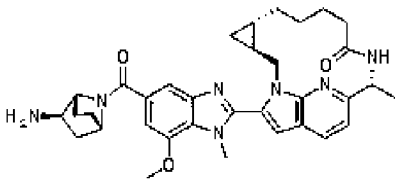
Пример	Структура	Название
209		(9~{R})-15-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-6,9-диметил-1,6,8,17-тетразатрицикло[8.5.2.0^{13,16}]гептадека-10(17),11,13(16),14-тетраен-7-он
210		(10~{R})-16-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-7,10-диметил-1,7,9,18-тетразатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
211		(12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-9,12-диметил-1,9,11,20-тетразатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

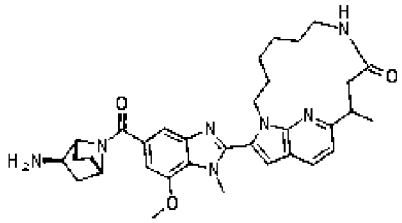
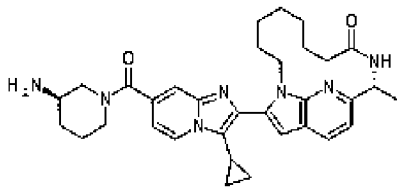
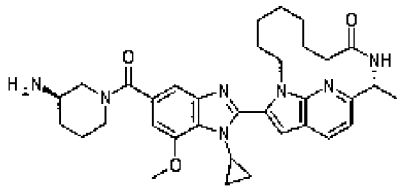
Пример	Структура	Название
212		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-8,11-диметил-1,8,10,19-тетразатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
213		(2~{R})-19-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2-метил-11-окса-3,18,24-триазатетрацикло[16.5.2.0^{5,10}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),5(10),6,8,19,21(25),22-гептаен-4-он
214		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-3-циклопропил-5-метокси-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

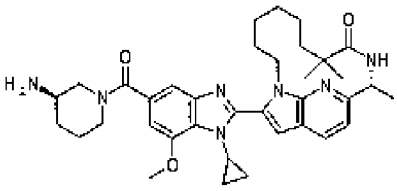
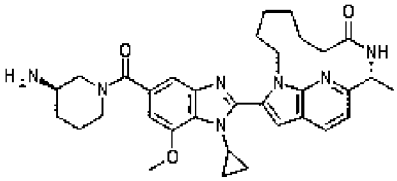
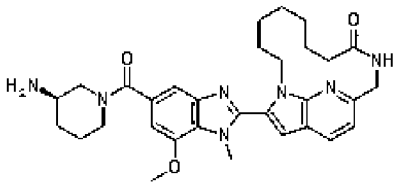
Пример	Структура	Название
215		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
216		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
217		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

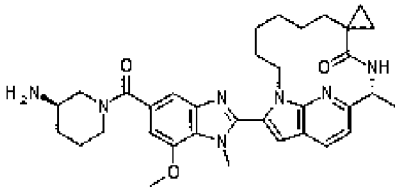
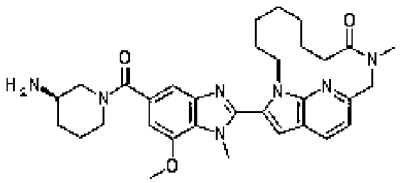
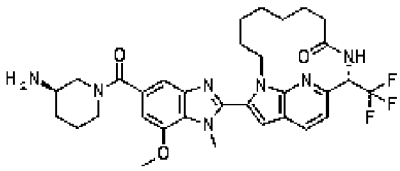
Пример	Структура	Название
218		(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
219		(7~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-метокси-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
220		(7~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-метокси-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

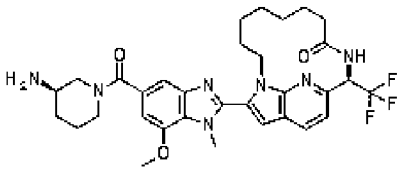
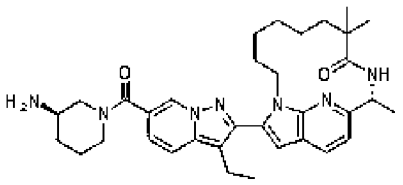
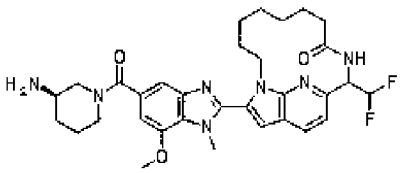
Пример	Структура	Название
221		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
222		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-7-окса-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
223		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

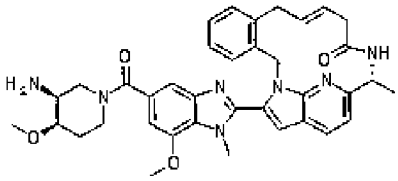
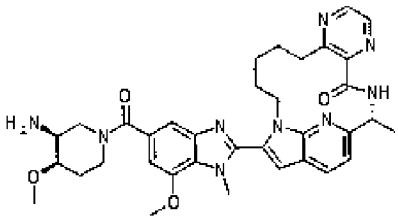
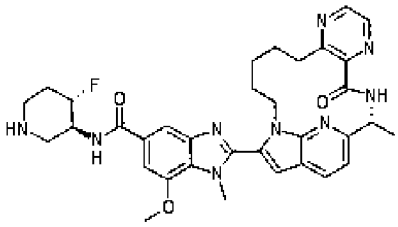
Пример	Структура	Название
224		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
225		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
226		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

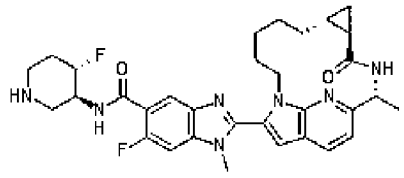
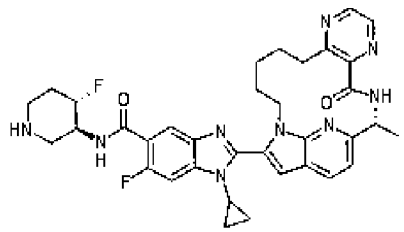
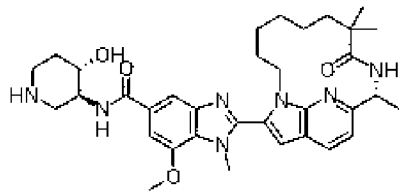
Пример	Структура	Название
227		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,8,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
228		(11~{R})-17-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-циклопропил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
229		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

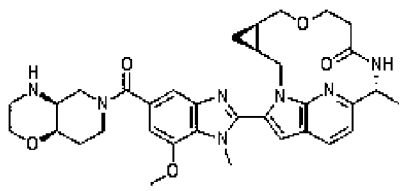
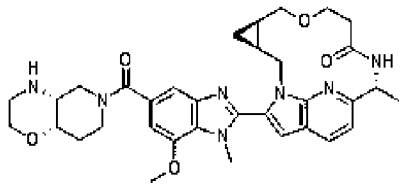
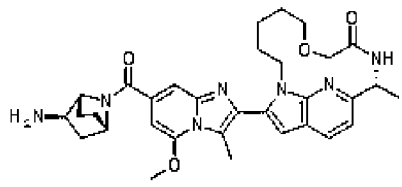
Пример	Структура	Название
230		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
231		(10~{R})-16-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-10-метил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
232		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

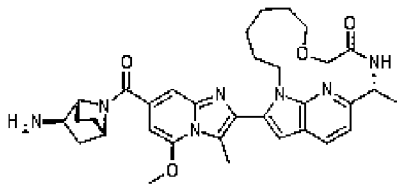
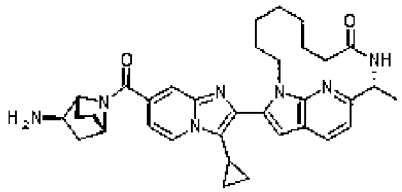
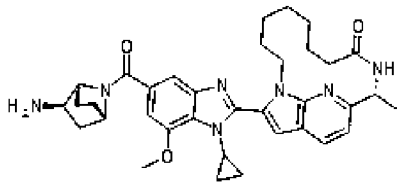
Пример	Структура	Название
233		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
234		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
235		(11~{S})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

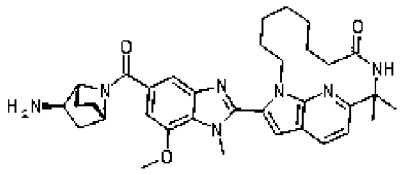
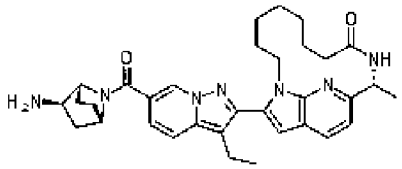
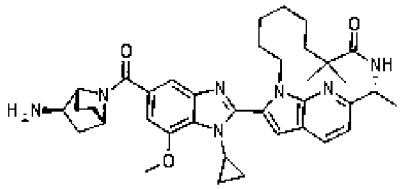
Пример	Структура	Название
236		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
237		(11~{R})-17-[6-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-этил-пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
238		17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-(дифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

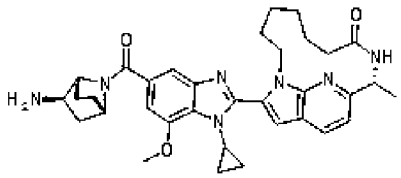
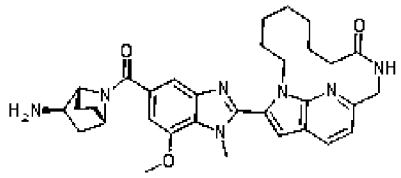
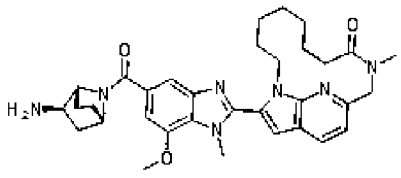
Пример	Структура	Название
239		(10~{E},15~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-15-метил-1,14,23-триазатетрацикло[14.5.2.0^{3,8}.0^{19,22}]трикоза-3(8),4,6,10,16,18,20,22-октаен-13-он
240		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
241		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

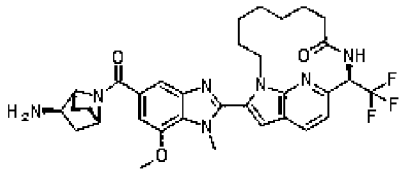
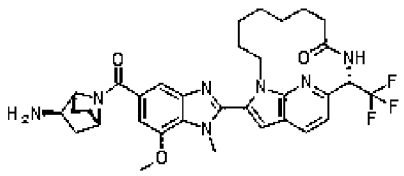
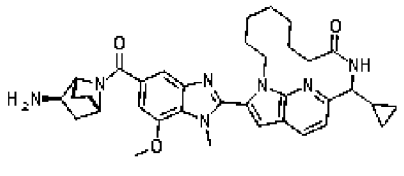
Пример	Структура	Название
242		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
243		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
244		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-гидрокси-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

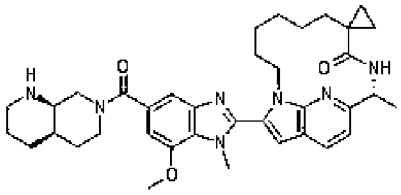
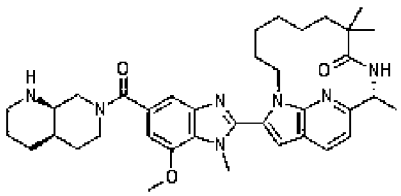
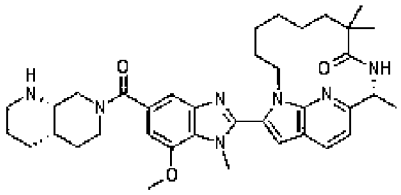
Пример	Структура	Название
245		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(4~{a}~{S},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
246		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(4~{a}~{R},8~{a}~{S})-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
247		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

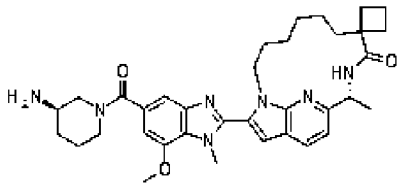
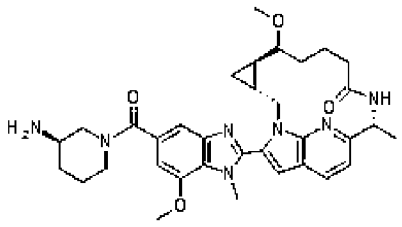
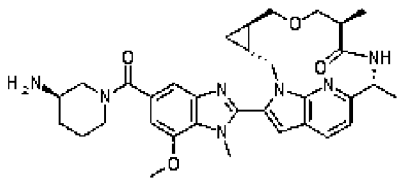
Пример	Структура	Название
248		(12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-12-метил-8-окса-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
249		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-3-циклопропил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
250		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

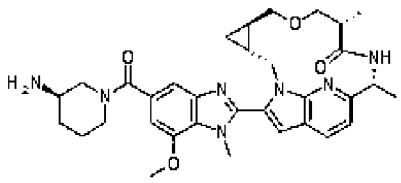
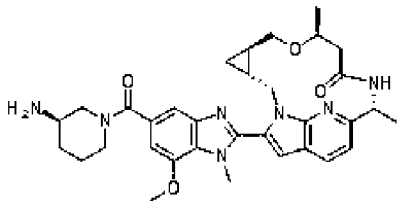
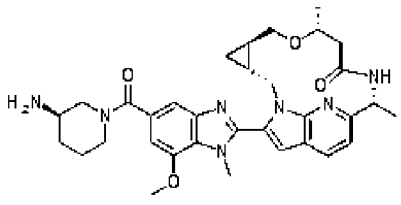
Пример	Структура	Название
251		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
252		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-3-этил-пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
253		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

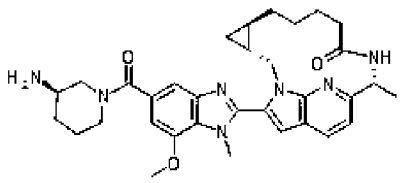
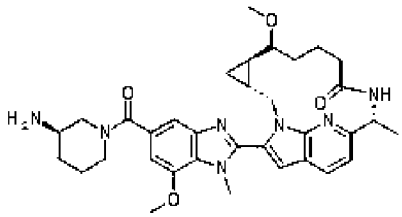
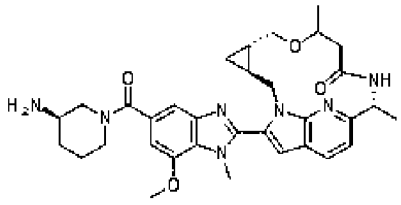
Пример	Структура	Название
254		(10~{R})-16-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-10-метил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
255		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
256		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

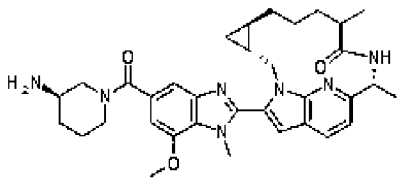
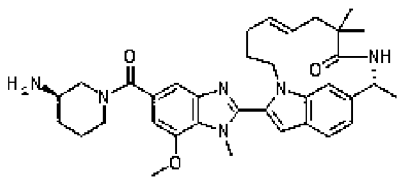
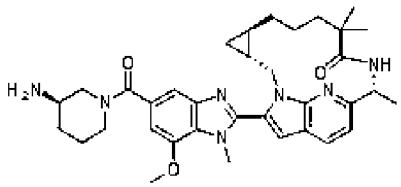
Пример	Структура	Название
257		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
258		(11~{S})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
259		17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-циклопропил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

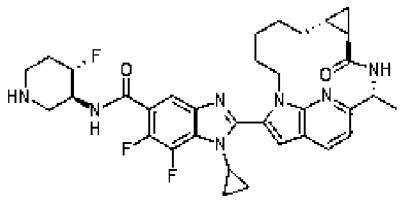
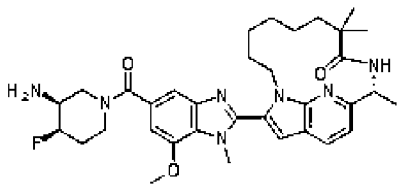
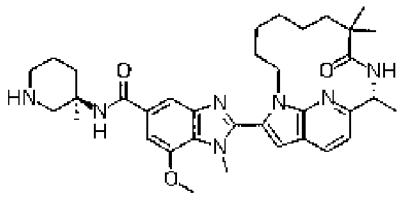
Пример	Структура	Название
260		(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{R},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,6,8,8~{a}-октагидро-1~{H}-1,7-нафтиридин-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
261		(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{R},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,6,8,8~{a}-октагидро-1~{H}-1,7-нафтиридин-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
262		(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{S},8~{a}~{S})-2,3,4,4~{a},5,6,8,8~{a}-октагидро-1~{H}-1,7-нафтиридин-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

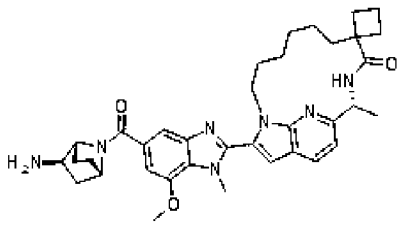
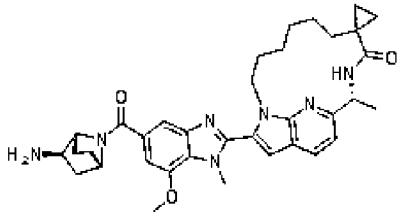
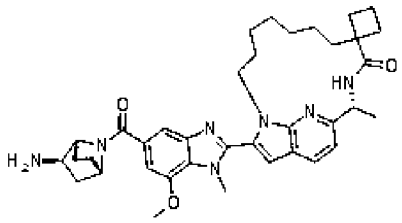
Пример	Структура	Название
263		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклобутан]-9-он
264		(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-метокси-12-метил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
265		(5~{R},9~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

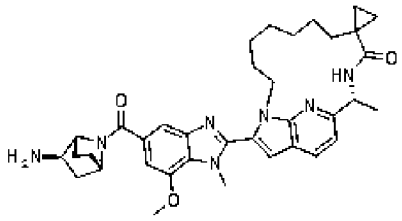
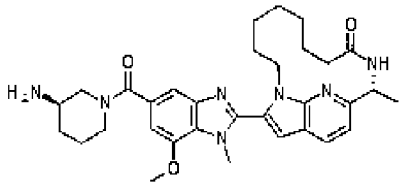
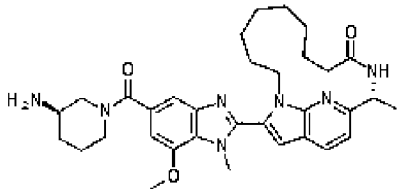
Пример	Структура	Название
266		(5~{R},9~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
267		(5~{R},8~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
268		(5~{R},8~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

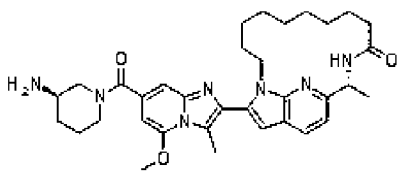
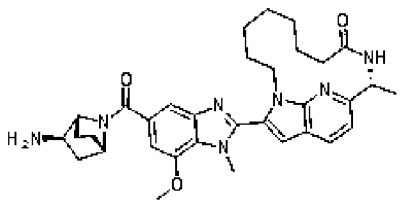
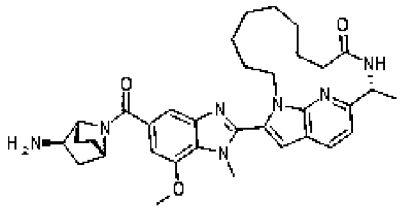
Пример	Структура	Название
269		(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
270		(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-метокси-12-метил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
271		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

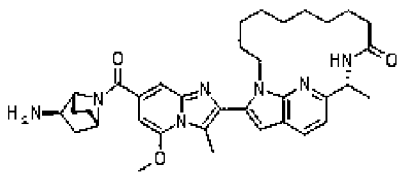
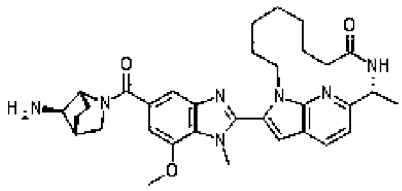
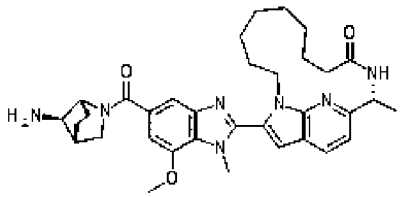
Пример	Структура	Название
272		(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
273		(5~{E},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-5,12(19),13,15(18),16-пентаен-9-он
274		(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

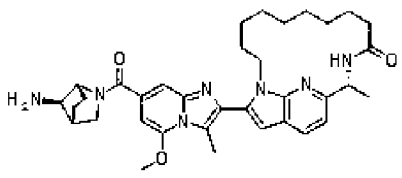
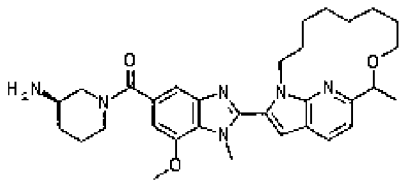
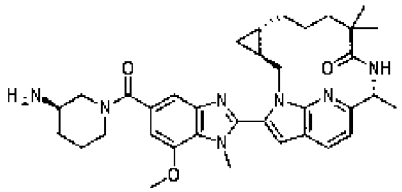
Пример	Структура	Название
275		1-циклопропил-6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
276		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-фтор-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
277		7-метокси-1-метил-~{N}-[(3~{R})-3-метил-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

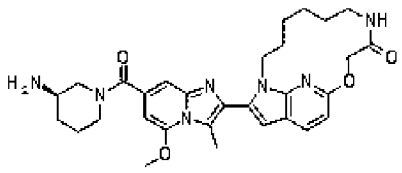
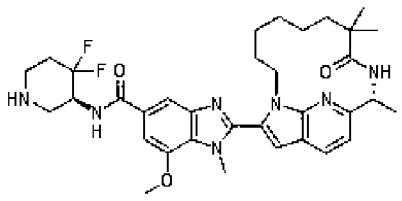
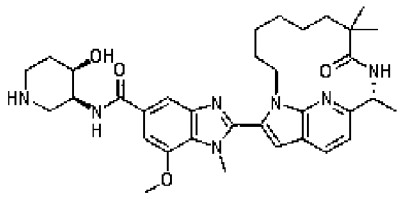
Пример	Структура	Название
278		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклобутан]-9-он
279		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
280		(12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-спиро[1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-9,1'-циклобутан]-10-он

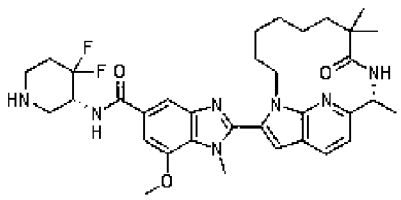
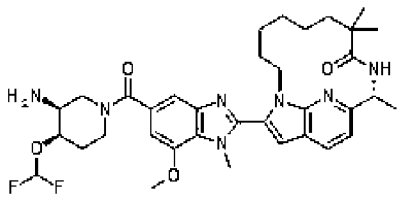
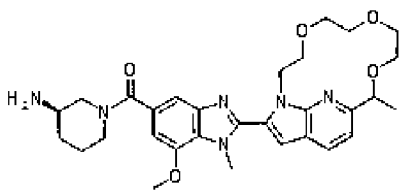
Пример	Структура	Название
281		(12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-спиро[1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-9,1'-циклопропан]-10-он
282		(11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
283		(12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

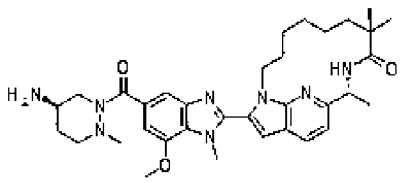
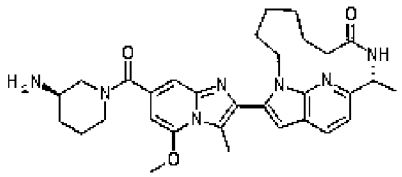
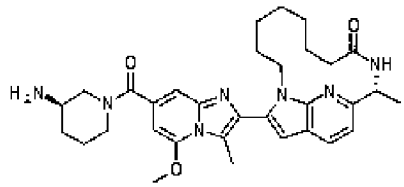
Пример	Структура	Название
284		(13~{R})-19-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазатрицикло[12.5.2.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
285		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
286		(12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

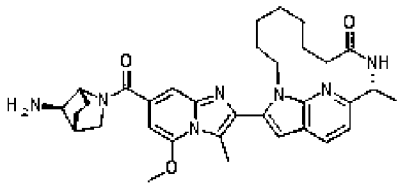
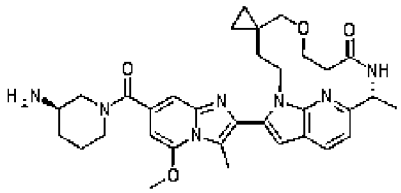
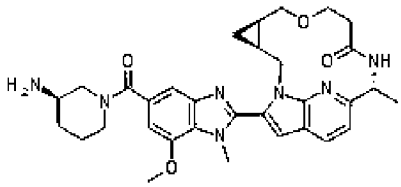
Пример	Структура	Название
287		(13~{R})-19-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазатрицикло[12.5.2.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
288		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
289		(12~{R})-18-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

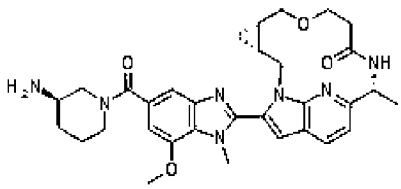
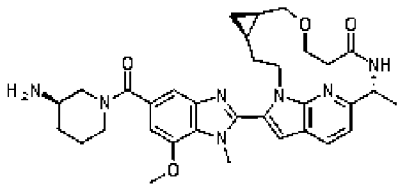
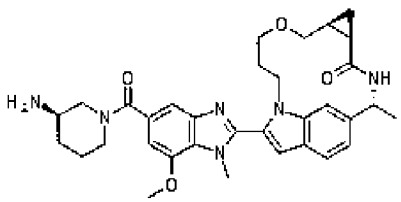
Пример	Структура	Название
290		(13~{R})-19-[7-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазатрицикло[12.5.2.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
291		[(3~{R})-3-амино-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-(11-метил-10-окса-1,19-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-ил]метанон
292		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

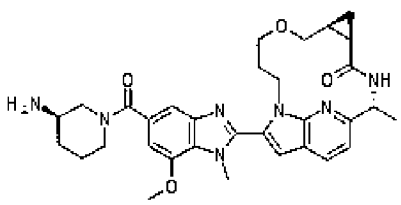
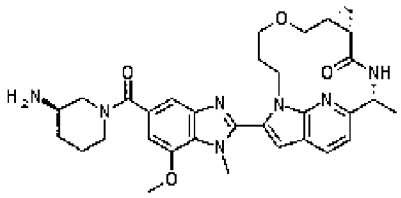
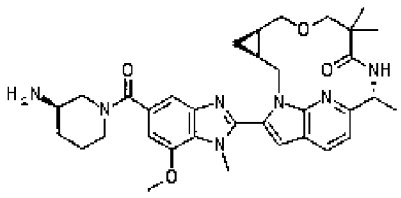
Пример	Структура	Название
293		17-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-окса-1,8,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
294		~{N}-[(3~{S})-4,4-дифтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
295		~{N}-[(3~{S},4~{R})-4-гидрокси-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

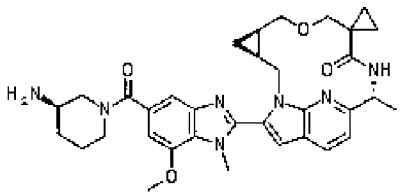
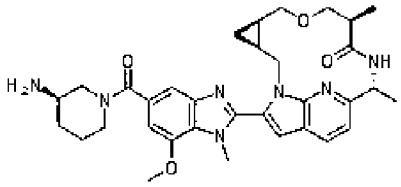
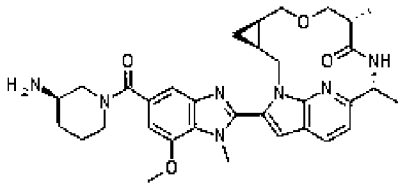
Пример	Структура	Название
296		~{N}-[(3~{R})-4,4-дифтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
297		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
298		[(3~{R})-3-амино-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-(11-метил-4,7,10-триокса-1,19-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-ил]метанон

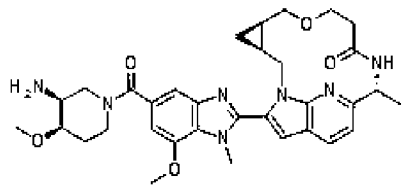
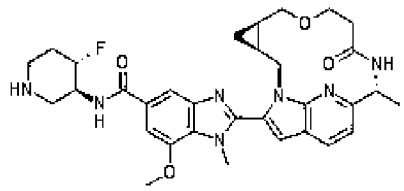
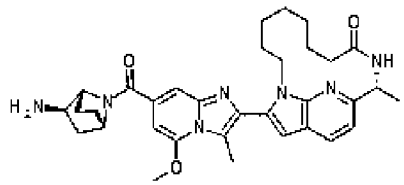
Пример	Структура	Название
299		(11~{R})-17-[5-[(5~{R})-5-амино-2-метил-гексагидропиридазин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
300		(10~{R})-16-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-10-метил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
301		(11~{R})-17-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

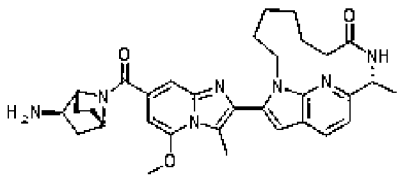
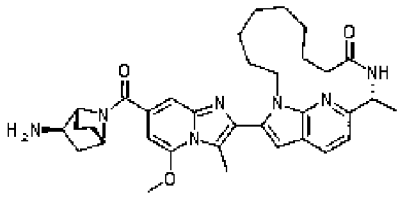
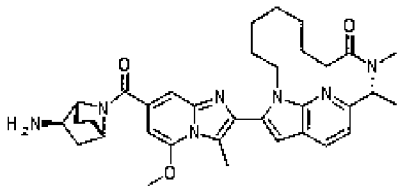
Пример	Структура	Название
302		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
303		(11~{R})-17-[7-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-11-метил-спиро[6-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-4,1'-циклопропан]-9-он
304		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

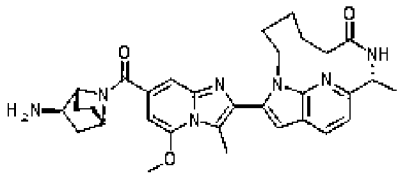
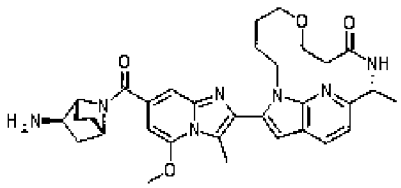
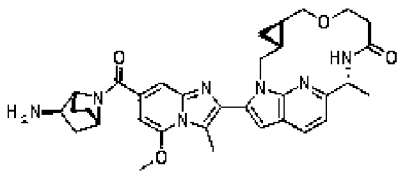
Пример	Структура	Название
305		(3~{R},5~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
306		(4~{R},6~{R},13~{R})-19-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-8-окса-1,12,21-триазатетрацикло[12.5.2.0^{4,6}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
307		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-9-окса-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

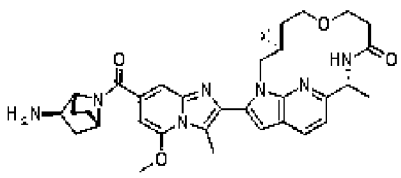
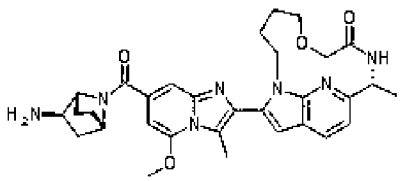
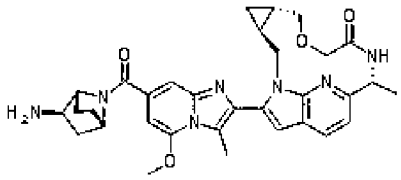
Пример	Структура	Название
308		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-9-окса-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
309		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-9-окса-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
310		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

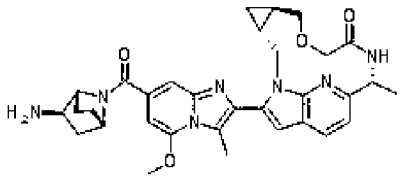
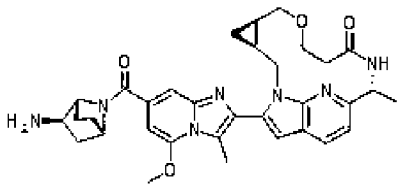
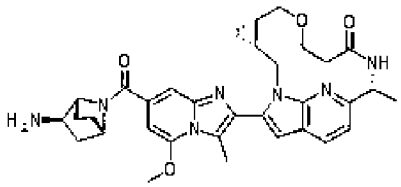
Пример	Структура	Название
311		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-спиро[7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-9,1'-циклопропан]-10-он
312		(3~{S},5~{R},9~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
313		(3~{S},5~{R},9~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

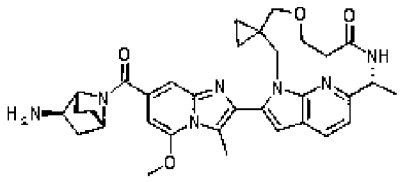
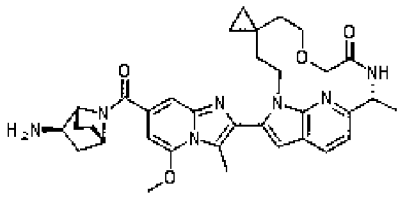
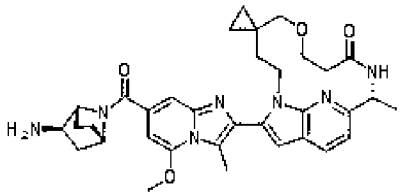
Пример	Структура	Название
314		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
315		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(3~{S},5~{R},12~{R})-12-метил-10-оксо-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
316		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

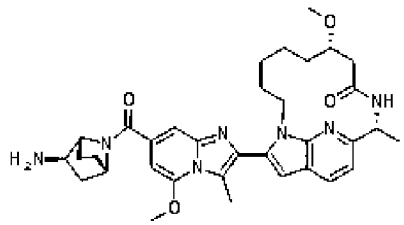
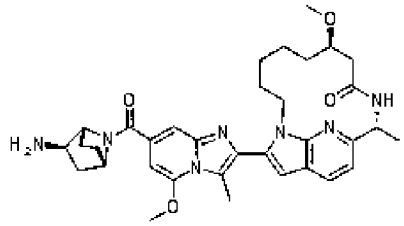
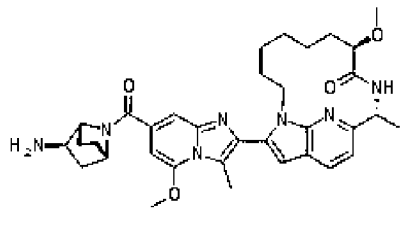
Пример	Структура	Название
317		(10~{R})-16-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-10-метил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
318		(12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-12-метил-1,11,20-триазатрицикло[11.5.2.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
319		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-10,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

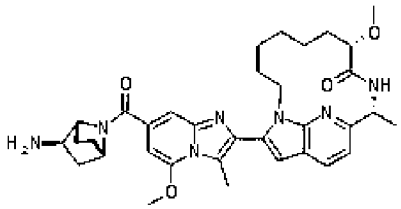
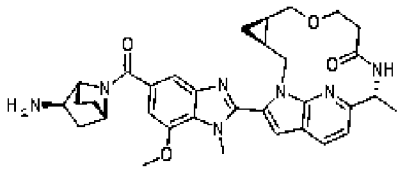
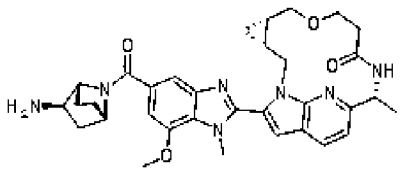
Пример	Структура	Название
320		(9~{R})-15-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-9-метил-1,8,17-триазатрицикло[8.5.2.0^{13,16}]гептадека-10(17),11,13(16),14-тетраен-7-он
321		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-6-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
322		(3~{R},5~{R},12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

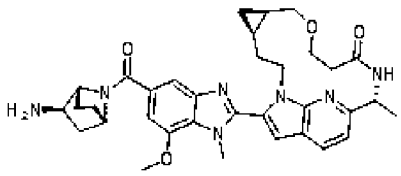
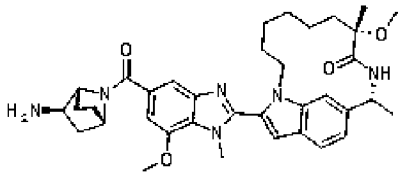
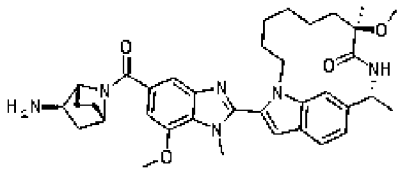
Пример	Структура	Название
323		(3~{S},5~{S},12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
324		(10~{R})-16-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-10-метил-6-окса-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
325		(3~{S},5~{S},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-11-метил-7-окса-1,10,19-триазатетрацикло[10.5.2.0^{3,5}.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

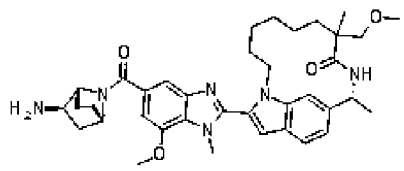
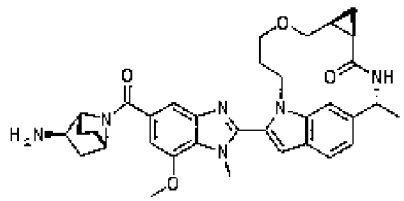
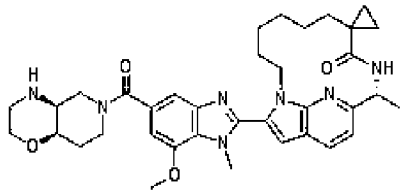
Пример	Структура	Название
326		(3~{R},5~{R},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-11-метил-7-окса-1,10,19-триазатетрацикло[10.5.2.0^{3,5}.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
327		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
328		(3~{R},5~{S},12~{R})-18-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

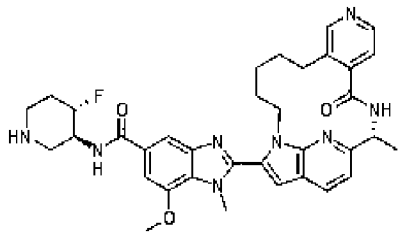
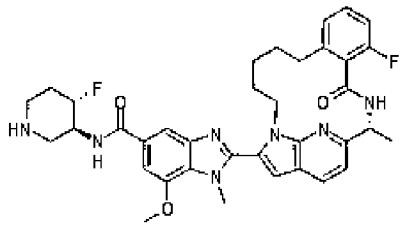
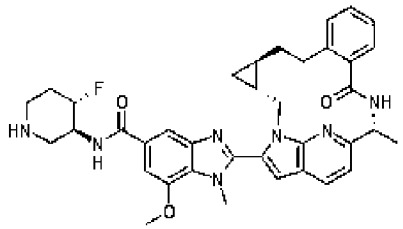
Пример	Структура	Название
329		(10~{R})-16-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-10-метил-спиро[5-окса-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-3,1'-циклопропан]-8-он
330		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-спиро[7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-4,1'-циклопропан]-9-он
331		(11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-11-метил-спиро[6-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-4,1'-циклопропан]-9-он

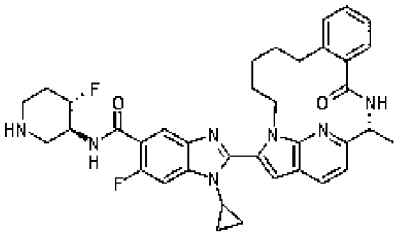
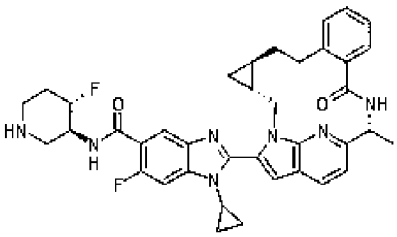
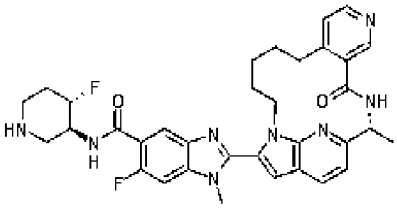
Пример	Структура	Название
332		(7~{S},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-7-метокси-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
333		(7~{R},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-7-метокси-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
334		(8~{R},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-8-метокси-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

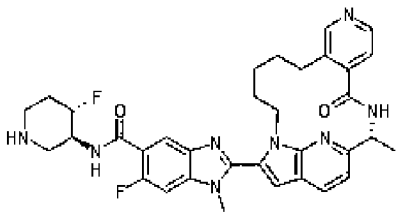
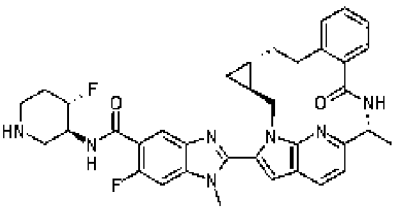
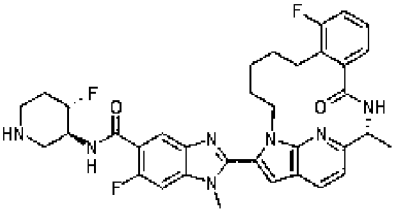
Пример	Структура	Название
335		(8~{S},11~{R})-17-[7-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-8-метокси-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
336		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
337		(3~{R},5~{S},12~{R})-18-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-12-метил-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

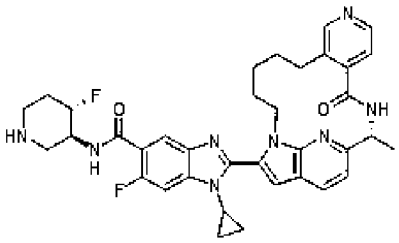
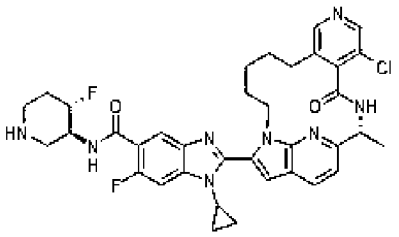
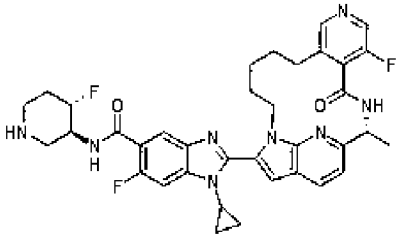
Пример	Структура	Название
338		(4~{R},6~{R},13~{R})-19-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-8-окса-1,12,21-триазатетрацикло[12.5.2.0^{4,6}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
339		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-метокси-8,11-диметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
340		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-метокси-8,11-диметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

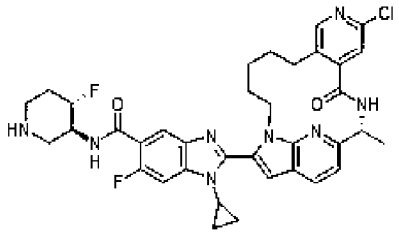
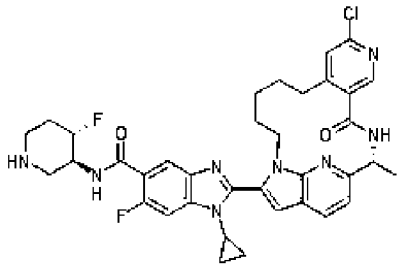
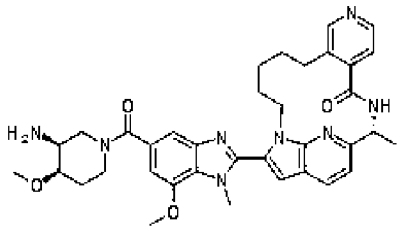
Пример	Структура	Название
341		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-(метоксиметил)-8,11-диметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
342		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-9-окса-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
343		(11~{R})-17-[5-[(4~{a}~{S},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он

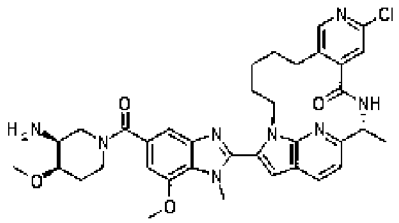
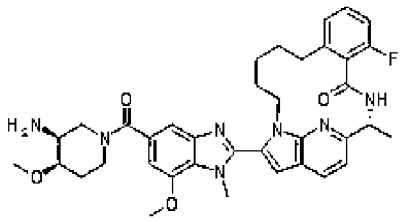
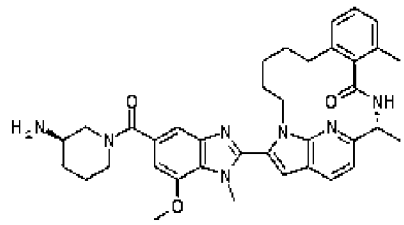
Пример	Структура	Название
344		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
345		2-[(2~{R})-6-фтор-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
346		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(3~{R},5~{R},16~{R})-16-метил-14-оксо-1,15,24-триазапентацикло[15.5.2.0^{3,5}.0^{8,13}.0^{20,23}]тетракоза-8,10,12,17(24),18,20(23),21-гептаен-22-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

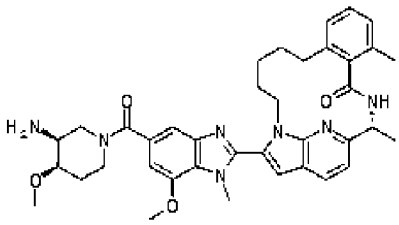
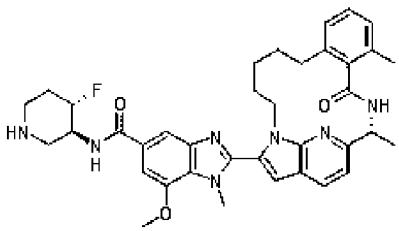
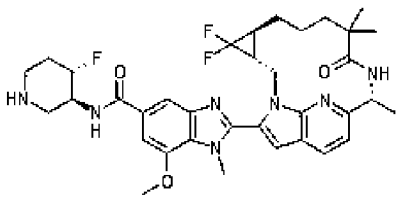
Пример	Структура	Название
347		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
348		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(3~{R},5~{R},16~{R})-16-метил-14-оксо-1,15,24-триазапентацикло[15.5.2.0^{3,5}.0^{8,13}.0^{20,23}]тетракоза-8,10,12,17(24),18,20(23),21-гептаен-22-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
349		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

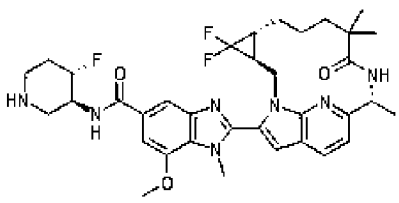
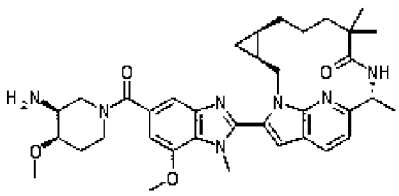
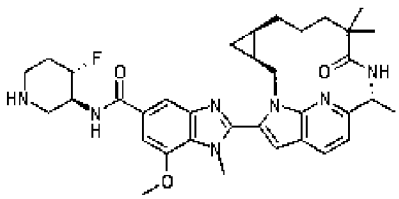
Пример	Структура	Название
350		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
351		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(3~{S},5~{S},16~{R})-16-метил-14-оксо-1,15,24-триазапентацикло[15.5.2.0^{3,5}.0^{8,13}.0^{20,23}]тетракоза-8,10,12,17(24),18,20(23),21-гептаен-22-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
352		6-фтор-2-[(2~{R})-9-фтор-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

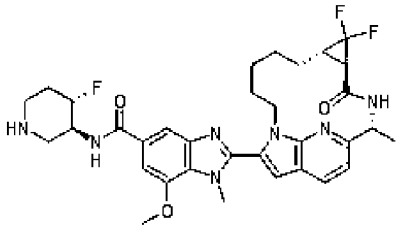
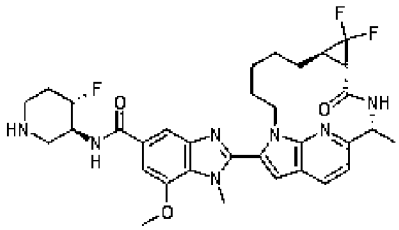
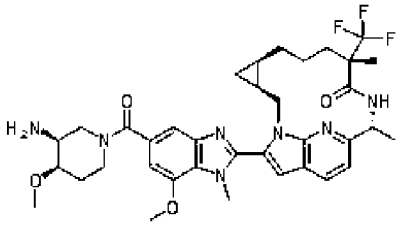
Пример	Структура	Название
353		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
354		2-[(2~{R})-6-хлор-2-метил-4-оксо-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
355		1-циклопропил-6-фтор-2-[(2~{R})-6-фтор-2-метил-4-оксо-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид

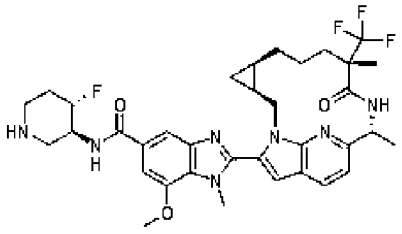
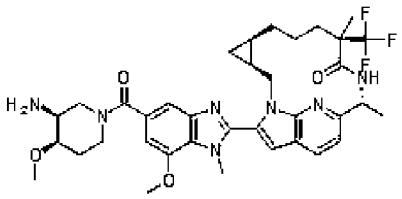
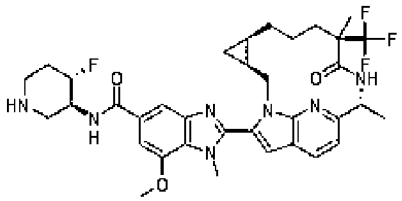
Пример	Структура	Название
356		2-[(2~{R})-7-хлор-2-метил-4-оксо-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
357		2-[(2~{R})-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
358		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он

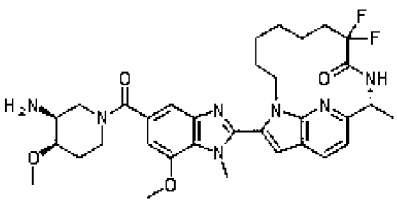
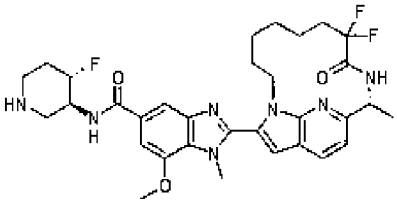
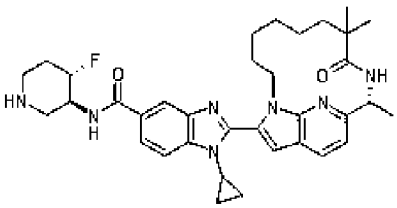
Пример	Структура	Название
359		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-хлор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
360		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
361		(2~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,6-диметил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

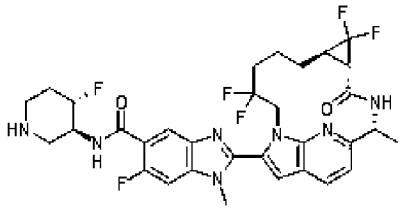
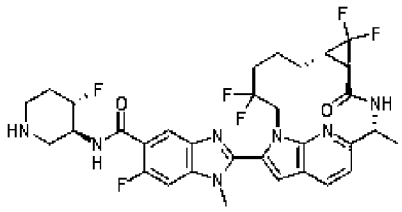
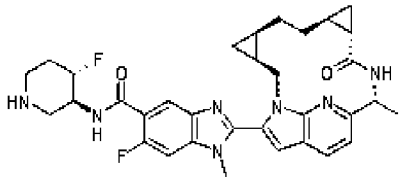
Пример	Структура	Название
362		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,6-диметил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
363		2-[(2~{R})-2,6-диметил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
364		2-[(3~{R},5~{S},12~{R})-4,4-дифтор-9,9,12-триметил-10-оксо-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

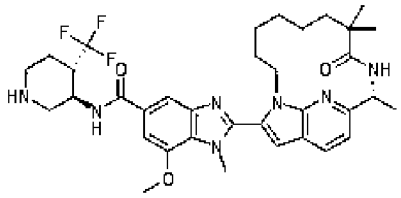
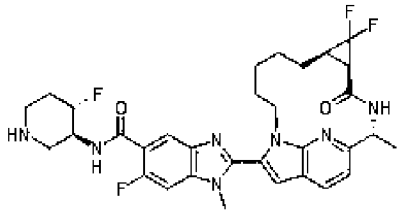
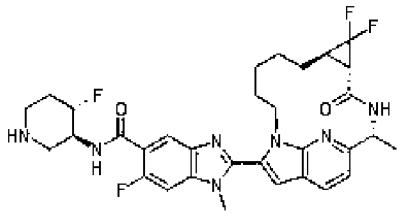
Пример	Структура	Название
365		2-[(3~{S},5~{R},12~{R})-4,4-дифтор-9,9,12-триметил-10-оксо-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
366		(3~{S},5~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9,12-триметил-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
367		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(3~{S},5~{R},12~{R})-9,9,12-триметил-10-оксо-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

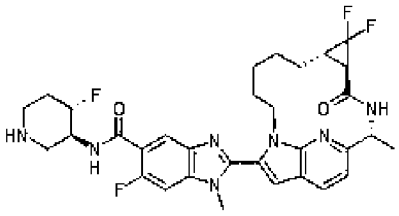
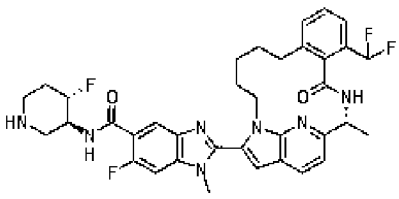
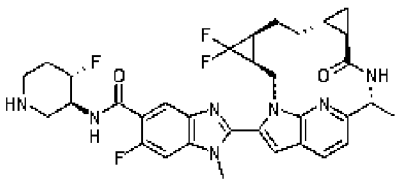
Пример	Структура	Название
368		2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
369		2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
370		(3~{S},5~{R},9~{S},12~{R})-18-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-9-(трифторметил)-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он

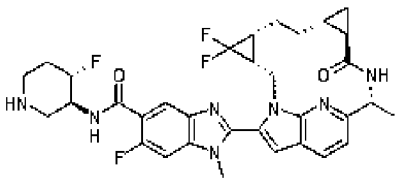
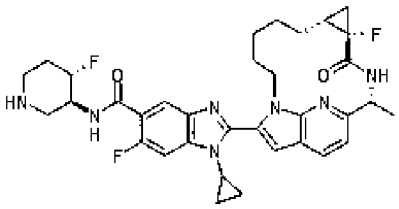
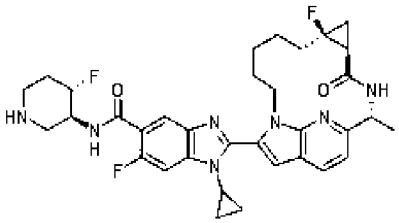
Пример	Структура	Название
371		2-[(3~{S},5~{R},9~{S},12~{R})-9,12-диметил-10-оксо-9-(трифторметил)-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
372		(3~{S},5~{R},9~{R},12~{R})-18-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,12-диметил-9-(трифторметил)-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-10-он
373		2-[(3~{S},5~{R},9~{R},12~{R})-9,12-диметил-10-оксо-9-(трифторметил)-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

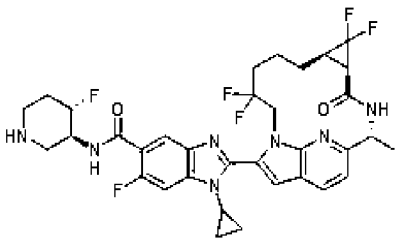
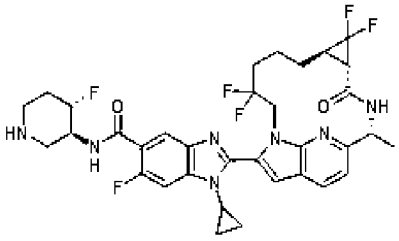
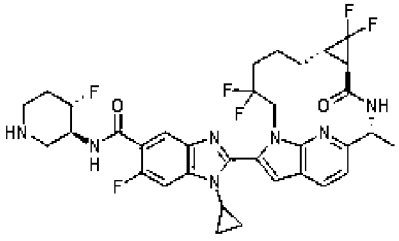
Пример	Структура	Название
374		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8-дифтор-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
375		2-[(11~{R})-8,8-дифтор-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
376		1-циклопропил-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

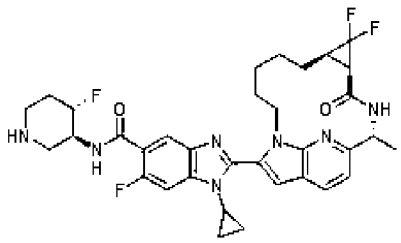
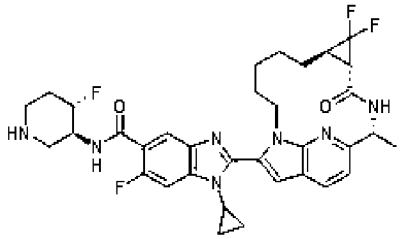
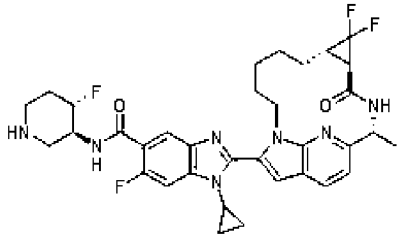
Пример	Структура	Название
377		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-6,6,11,11-тетрафтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
378		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-6,6,11,11-тетрафтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
379		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(3~{S},5~{R},8~{S},10~{S},13~{R})-13-метил-11-оксо-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-19-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

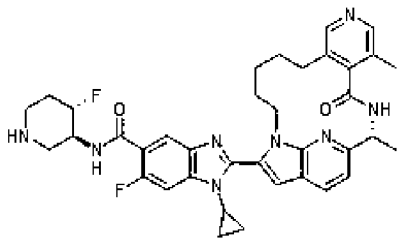
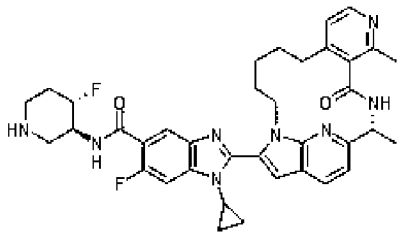
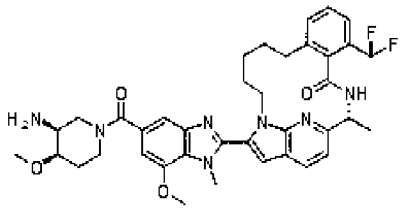
Пример	Структура	Название
380		7-метокси-1-метил-~{N}-[(3~{R},4~{S})-4-(трифторметил)-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
381		2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
382		2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

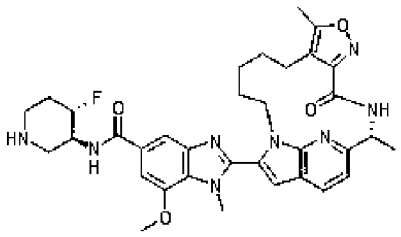
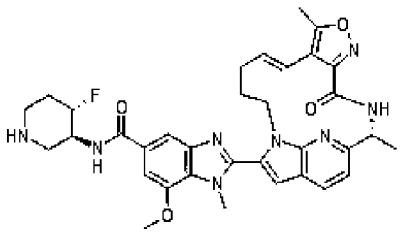
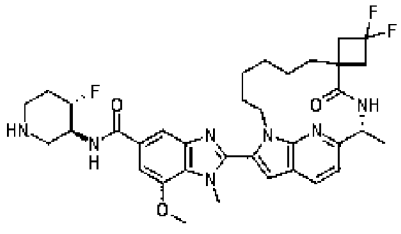
Пример	Структура	Название
383		2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
384		2-[(2~{R})-6-(дифторметил)-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
385		2-[(3~{S},5~{S},8~{R},10~{R},13~{R})-4,4-дифтор-13-метил-11-оксо-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-19-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

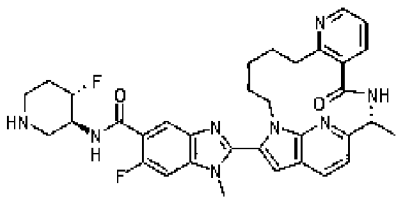
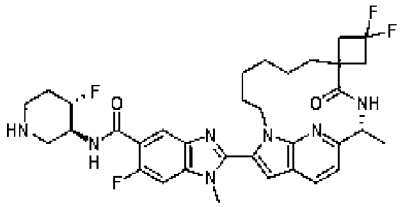
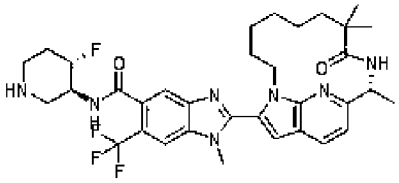
Пример	Структура	Название
386		2-[(3~{R},5~{R},8~{R},10~{R},13~{R})-4,4-дифтор-13-метил-11-оксо-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-19-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
387		1-циклопропил-6-фтор-2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-5-фтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
388		1-циклопропил-6-фтор-2-[(2~{R},5~{S},7~{S})-7-фтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид

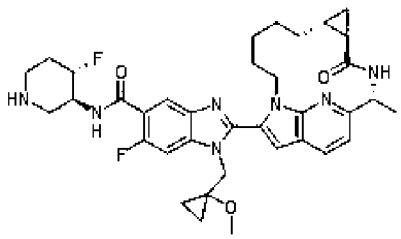
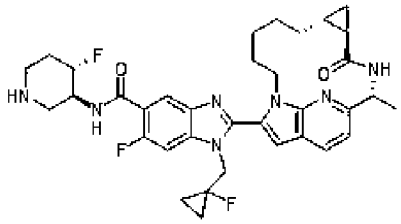
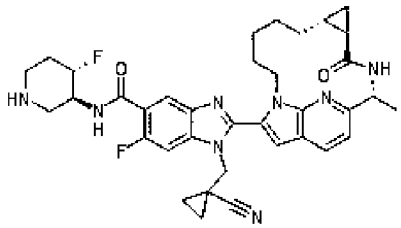
Пример	Структура	Название
389		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-6,6,11,11-тетрафтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
390		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-6,6,11,11-тетрафтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
391		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-6,6,11,11-тетрафтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

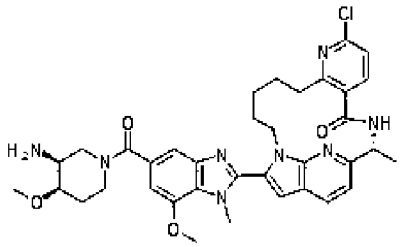
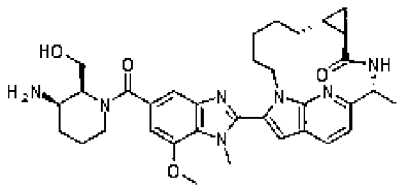
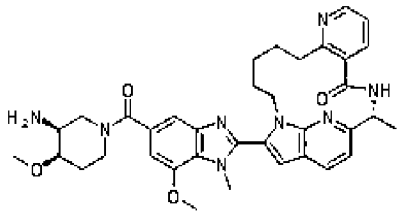
Пример	Структура	Название
392		1-циклопропил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
393		1-циклопропил-2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
394		1-циклопропил-2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-6,6-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид

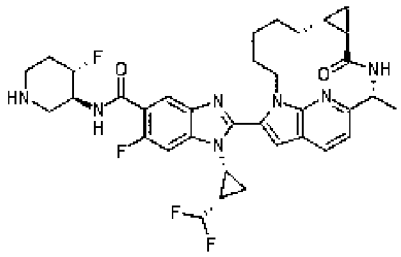
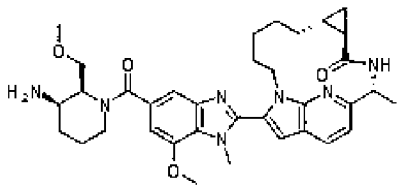
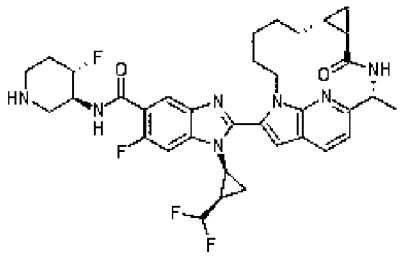
Пример	Структура	Название
395		1-циклопропил-2-[(2~{R})-2,6-диметил-4-оксо-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
396		1-циклопропил-2-[(2~{R})-2,6-диметил-4-оксо-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
397		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-(дифторметил)-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

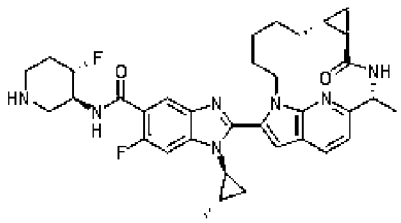
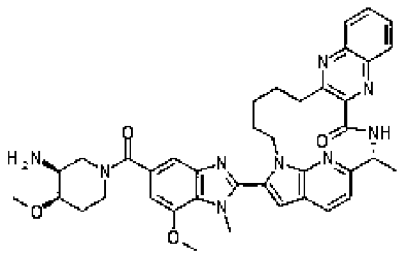
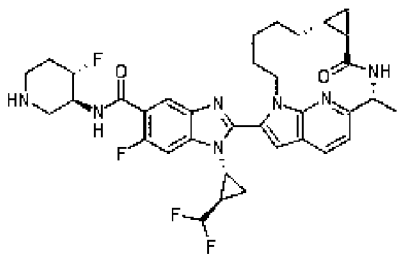
Пример	Структура	Название
398		2-[(2~{R})-2,8-диметил-4-оксо-7-окса-3,6,15,21-тетразатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5,8,16,18(22),19-гексаен-16-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
399		2-[(2~{R},10~{E})-2,8-диметил-4-оксо-7-окса-3,6,15,21-тетразатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5,8,10,16,18(22),19-гептаен-16-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
400		2-[(11~{R})-1',1'-дифтор-11-метил-9-оксо-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,3'-циклобутан]-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

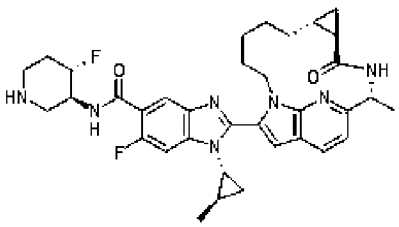
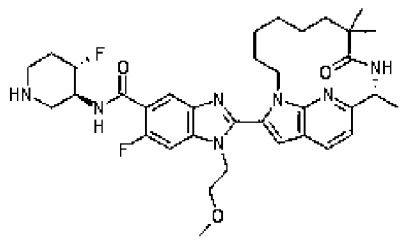
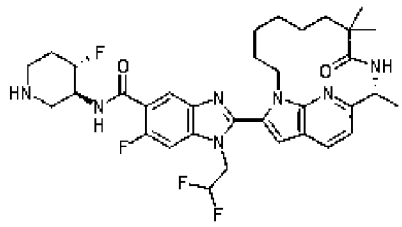
Пример	Структура	Название
401		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
402		2-[(11~{R})-1',1'-дифтор-11-метил-9-оксо-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,3'-циклобутан]-17-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
403		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-6-(трифторметил)-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

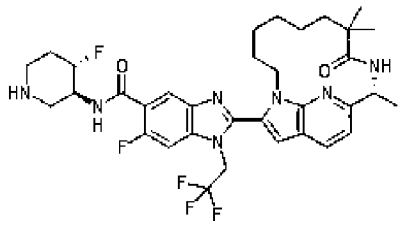
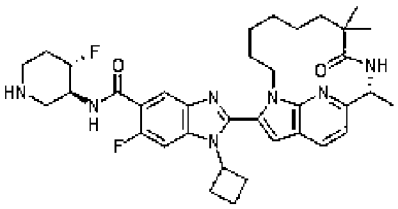
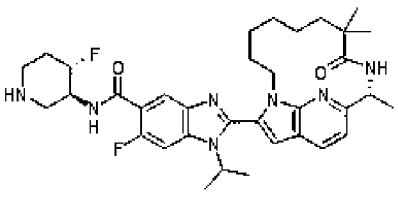
Пример	Структура	Название
404		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-[(1-метоксициклопропил)метил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
405		6-фтор-1-[(1-фторциклопропил)метил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
406		1-[(1-цианоциклопропил)метил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

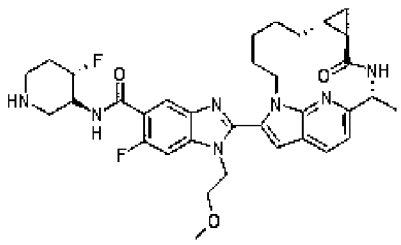
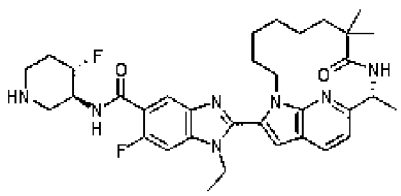
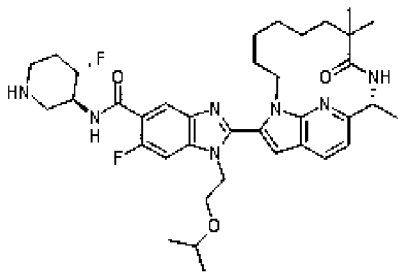
Пример	Структура	Название
407		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
408		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{S},3~{R})-3-амино-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
409		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

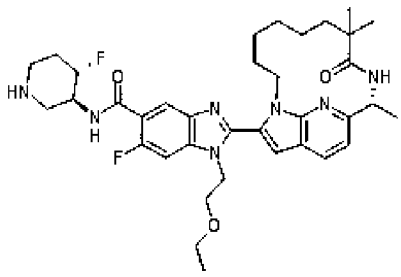
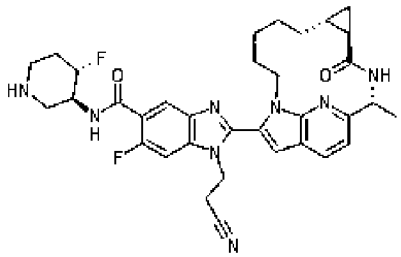
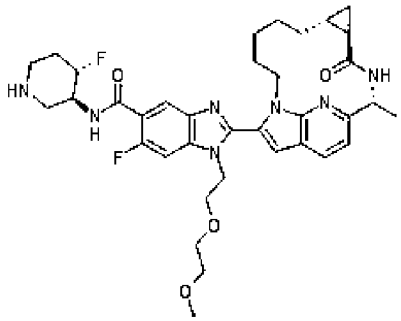
Пример	Структура	Название
410		1-[(1~{R},2~{S})-2-(дифторметил)циклопропил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
411		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{S},3~{R})-3-амино-2-(метоксиметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
412		1-[(1~{S},2~{R})-2-(дифторметил)циклопропил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

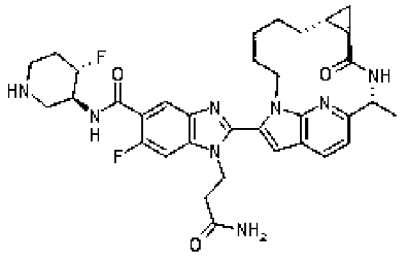
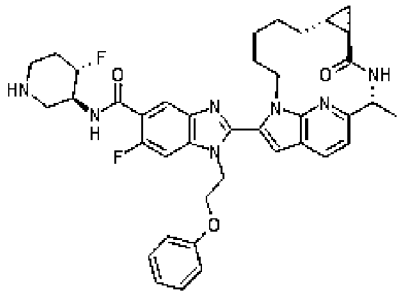
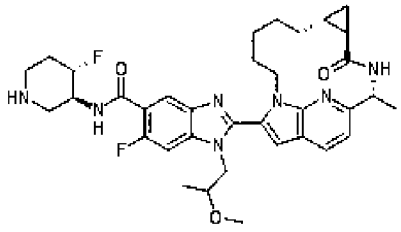
Пример	Структура	Название
413		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-[(1~{S},2~{S})-2-метилциклопропил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
414		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,13,20,26-пентазапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
415		1-[(1~{R},2~{R})-2-(дифторметил)циклопропил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

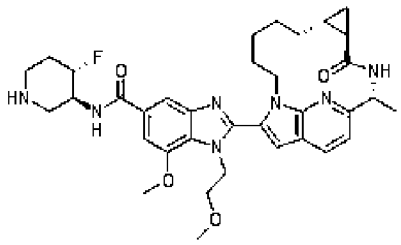
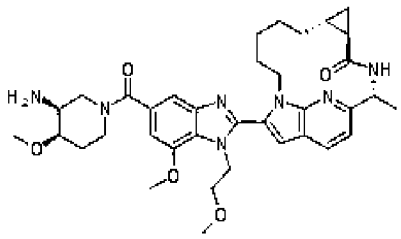
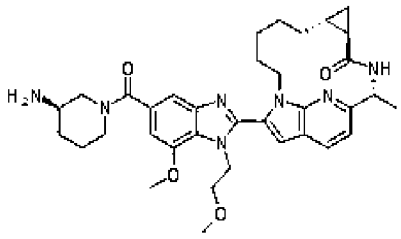
Пример	Структура	Название
416		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-[(1~{R},2~{R})-2-метилциклопропил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
417		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2-метоксиэтил)-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
418		1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

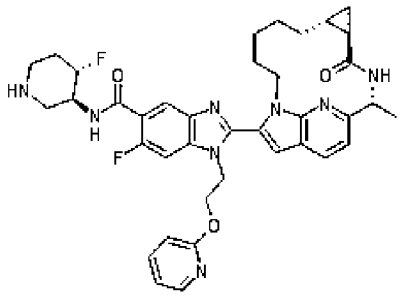
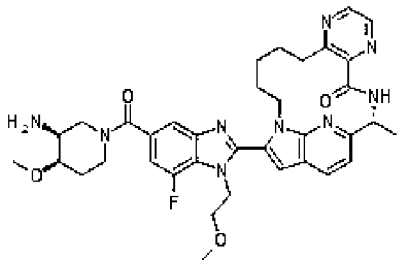
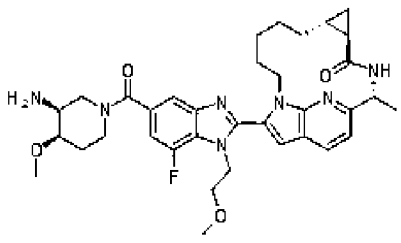
Пример	Структура	Название
419		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
420		1-циклобутил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
421		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-изопропил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

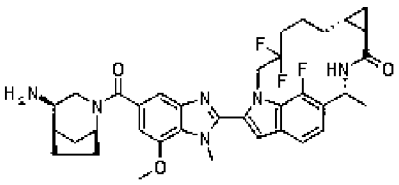
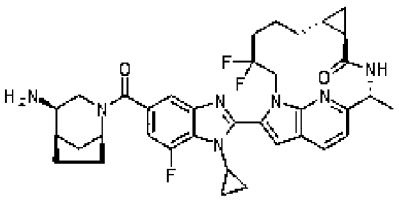
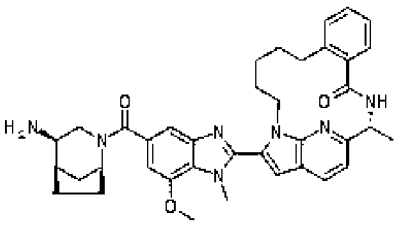
Пример	Структура	Название
422		6-фтор-~{N}-[(4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2-метоксиэтил)-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
423		1-этил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
424		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2-изопропоксиэтил)-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

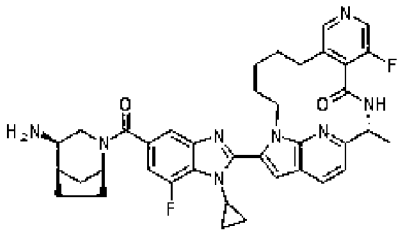
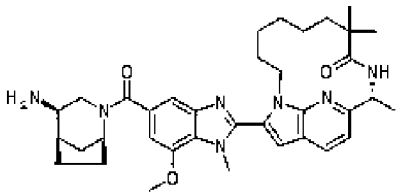
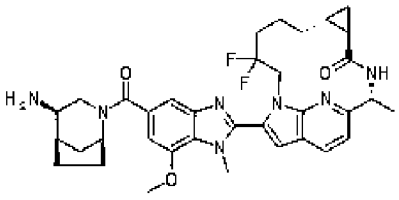
Пример	Структура	Название
425		1-(2-этоксиэтил)-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
426		1-(2-цианоэтил)-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
427		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

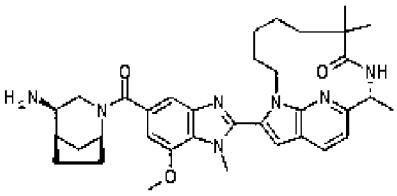
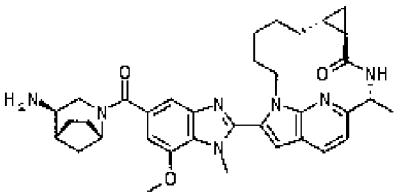
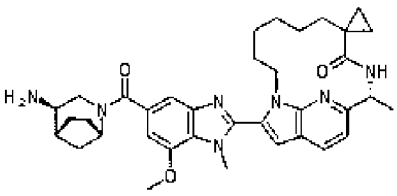
Пример	Структура	Название
428		1-(3-амино-3-оксо-пропил)-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
429		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-1-(2-феноксиэтил)бензимидазол-5-карбоксамид
430		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2-метоксипропил)-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

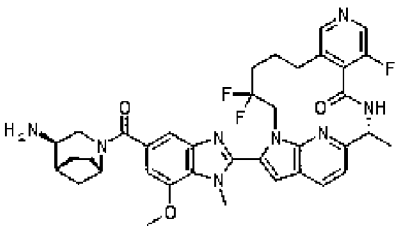
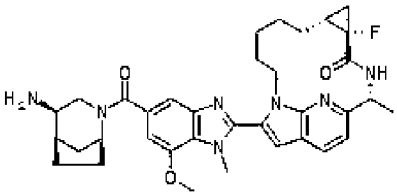
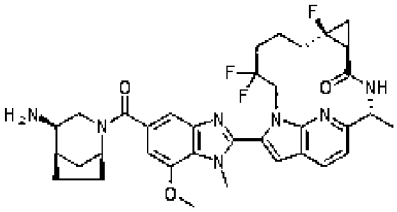
Пример	Структура	Название
431		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
432		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
433		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

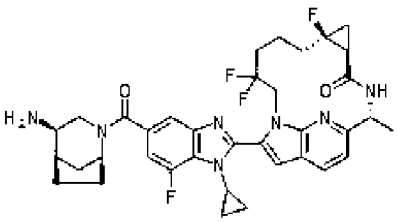
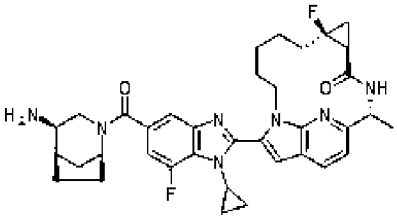
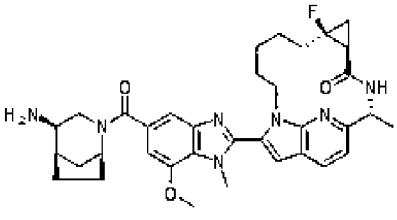
Пример	Структура	Название
434		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-1-[2-(2-пиридилокси)этил]бензимидазол-5-карбоксамид
435		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
436		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

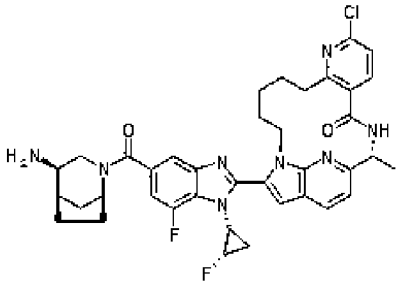
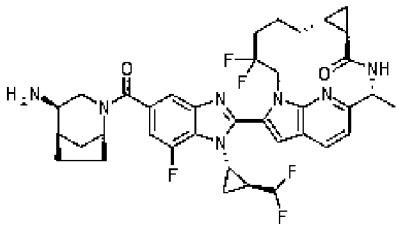
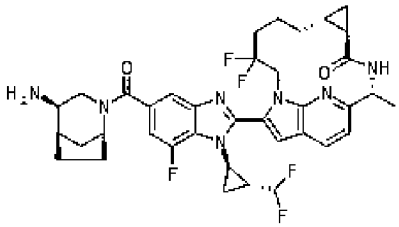
Пример	Структура	Название
437		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11,19-трифтор-2-метил-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
438		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
439		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

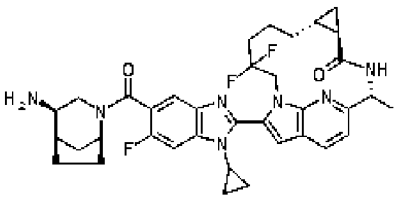
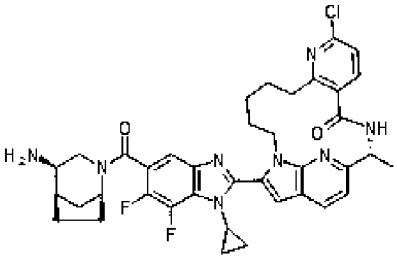
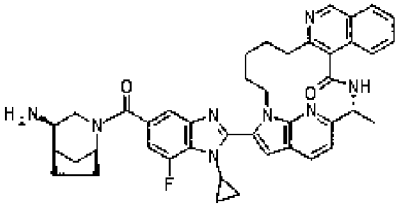
Пример	Структура	Название
440		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
441		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
442		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

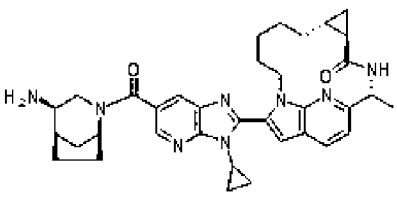
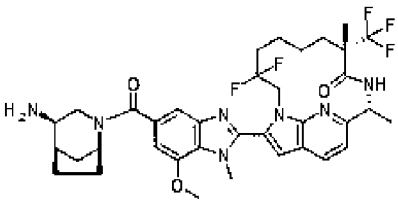
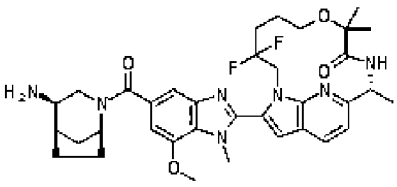
Пример	Структура	Название
443		(10~{R})-16-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,7,10-триметил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
444		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
445		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он

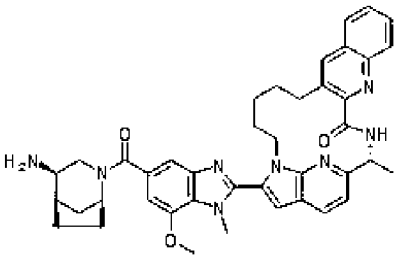
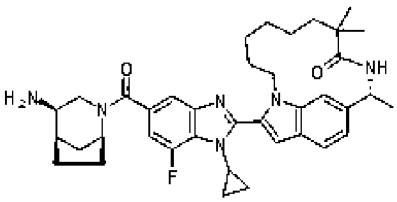
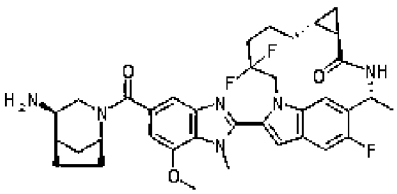
Пример	Структура	Название
446		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,14,14-трифтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
447		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-5-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
448		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,11,11-трифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

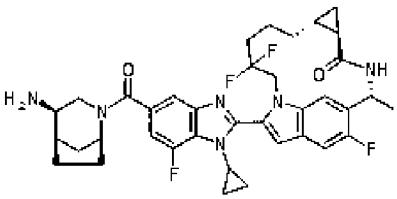
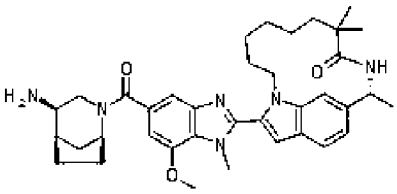
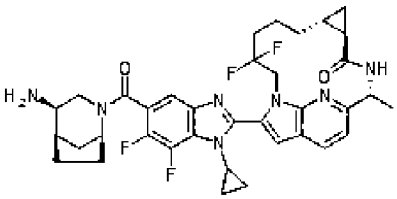
Пример	Структура	Название
449		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7,11,11-трифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
450		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
451		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

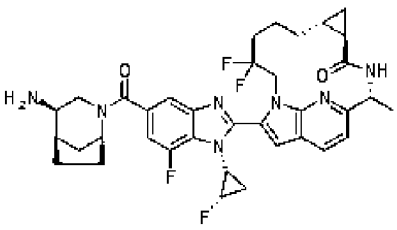
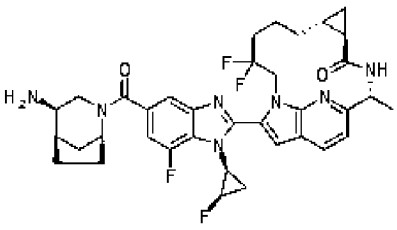
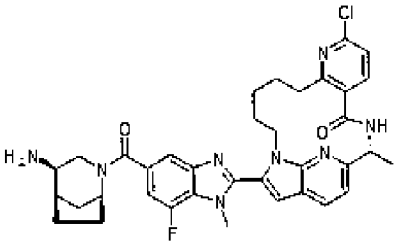
Пример	Структура	Название
452		(2~{R})-17-[(1~{R})-5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(2~{S})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
453		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-[(1~{S},2~{S})-2-(дифторметил)циклопропил]-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
454		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-[(1~{R},2~{R})-2-(дифторметил)циклопропил]-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

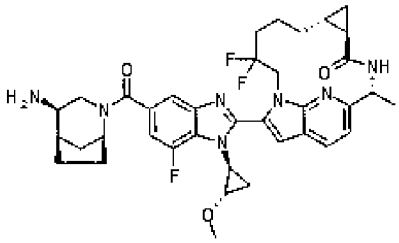
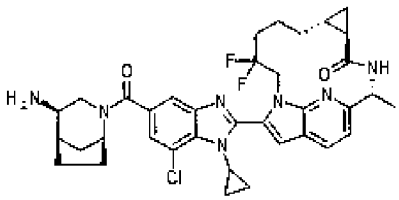
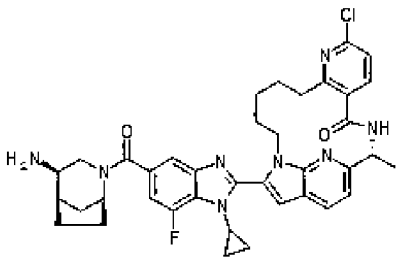
Пример	Структура	Название
455		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-6-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
456		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-6,7-дифтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
457		(2~{R})-21-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{6,11}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6(11),7,9,12,21,23(27),24-нонаен-4-он

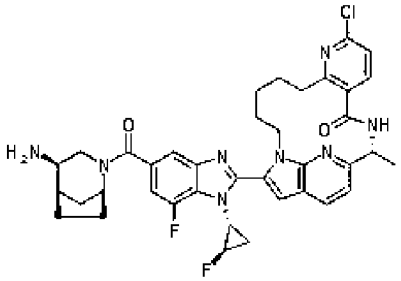
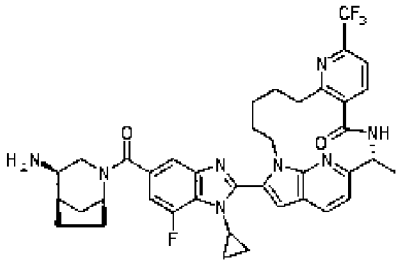
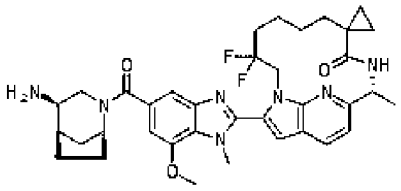
Пример	Структура	Название
458		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[6-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-3-циклопропил-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
459		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
460		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,8,11-триметил-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

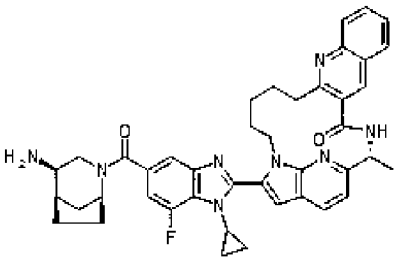
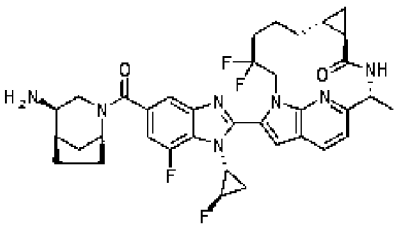
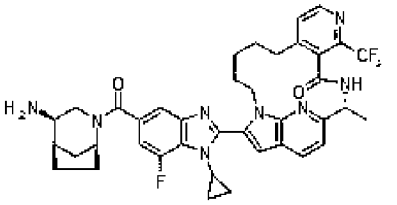
Пример	Структура	Название
461		(2~{R})-21-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
462		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
463		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11,18-трифтор-2-метил-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

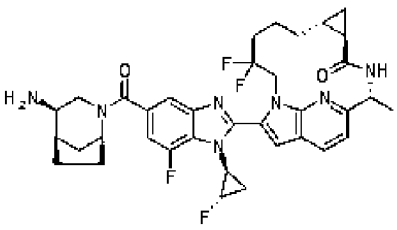
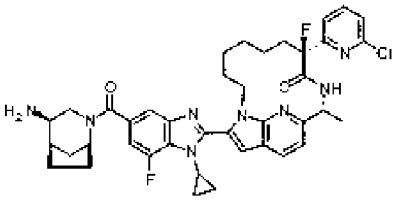
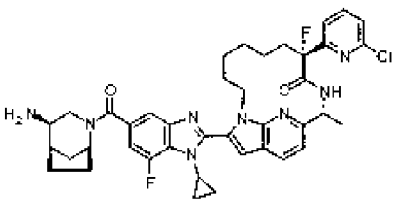
Пример	Структура	Название
464		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11,18-трифтор-2-метил-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
465		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
466		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-6,7-дифтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

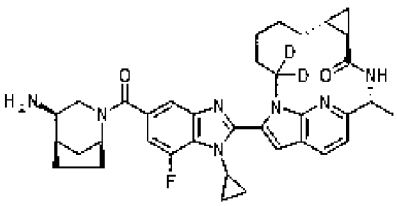
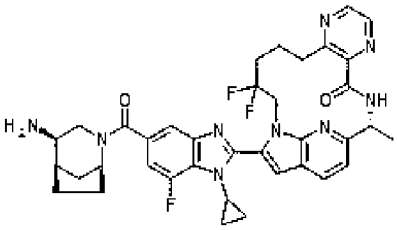
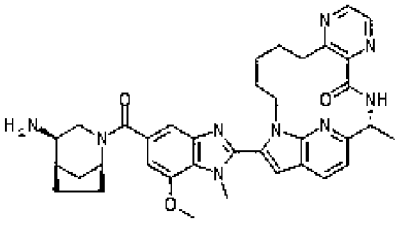
Пример	Структура	Название
467		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[(1~{R})-5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(2~{S})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
468		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
469		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

Пример	Структура	Название
470		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{S})-2-метоксициклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
471		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-хлор-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
472		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

Пример	Структура	Название
473		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{R},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
474		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(трифторметил)-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
475		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он

Пример	Структура	Название
476		(2~{R})-21-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
477		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{R},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
478		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-6-(трифторметил)-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

Пример	Структура	Название
479		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{S})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
480		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-(6-хлор-2-пиридил)-8-фтор-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
481		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-(6-хлор-2-пиридил)-8-фтор-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

Пример	Структура	Название
482		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-12,12-дидейтерио-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
483		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-14,14-дифтор-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
484		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

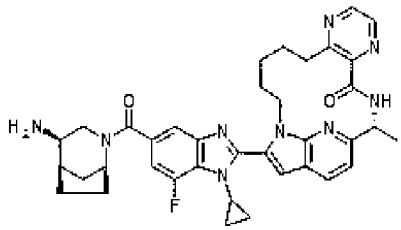
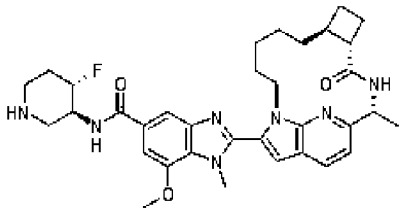
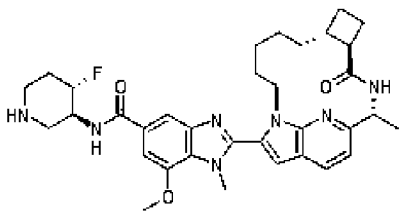
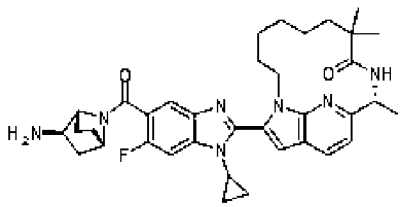
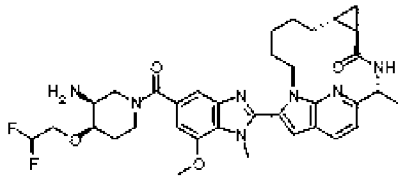
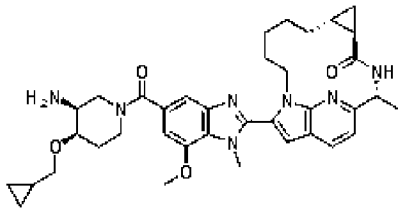
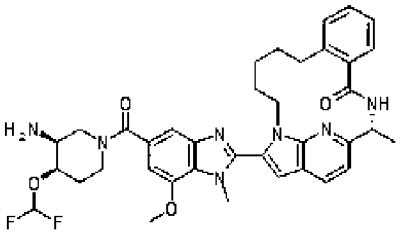
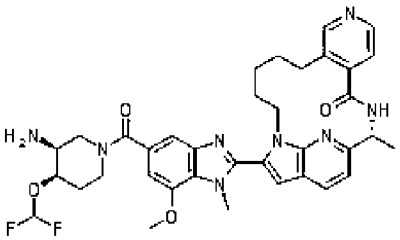
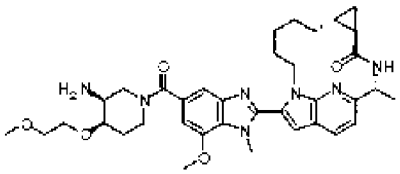
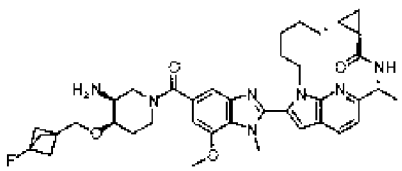
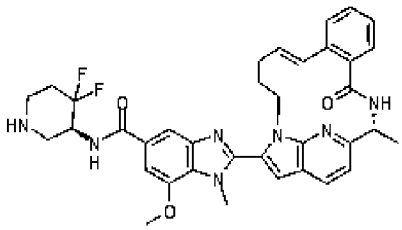
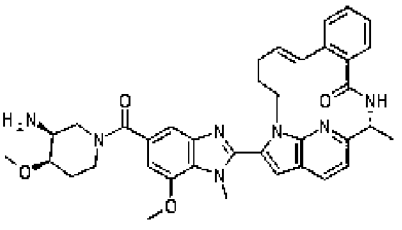
Пример	Структура	Название
485		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

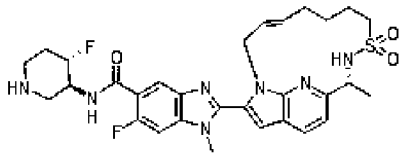
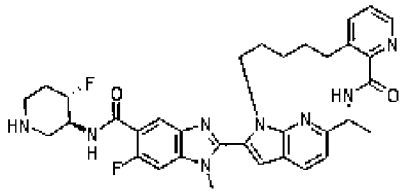
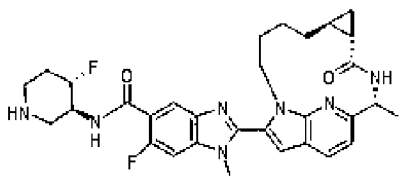
Таблица 1А.

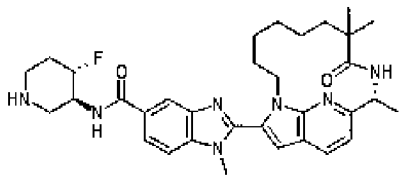
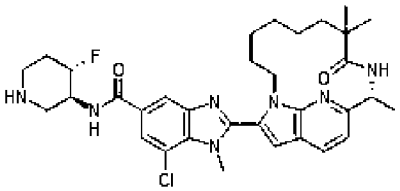
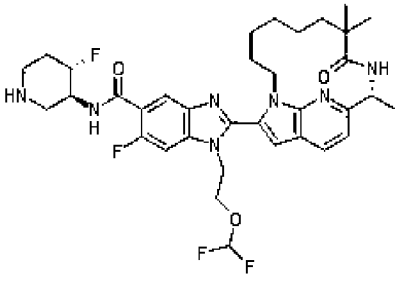
Пример	Структура	Название
486		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{S},8~{S})-2-метил-4-оксо-3,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.0^{5,8}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),15,17(21),18-тетраен-15-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
487		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},8~{R})-2-метил-4-оксо-3,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.0^{5,8}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),15,17(21),18-тетраен-15-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

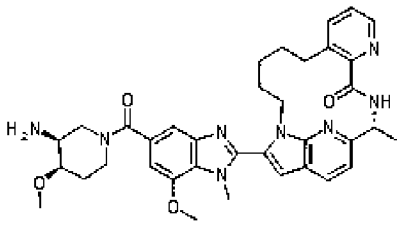
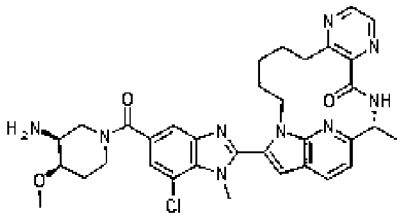
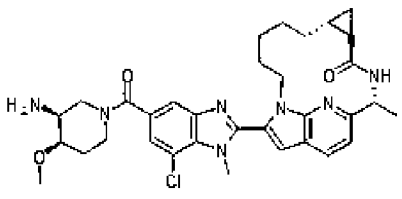
Пример	Структура	Название
488		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-1-циклопропил-6-фтор-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
489		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(2,2-дифтороэтокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
490		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(циклопропилметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

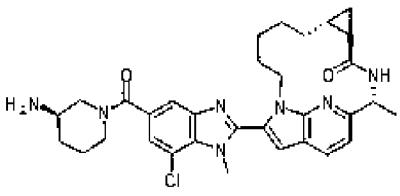
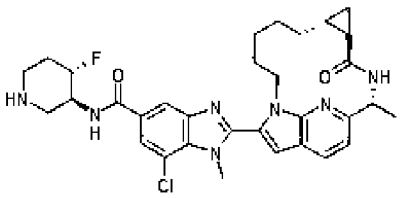
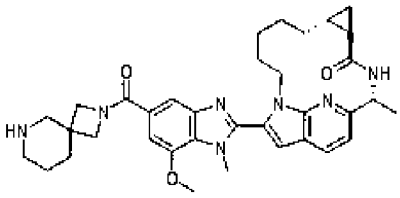
Пример	Структура	Название
491		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
492		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
493		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

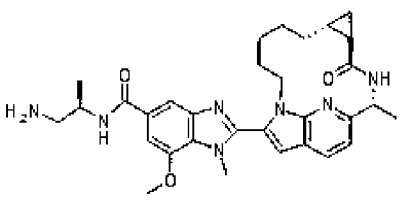
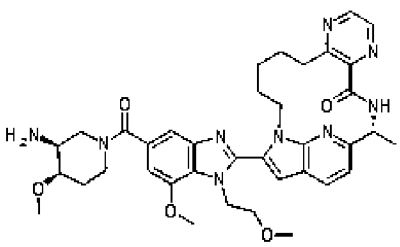
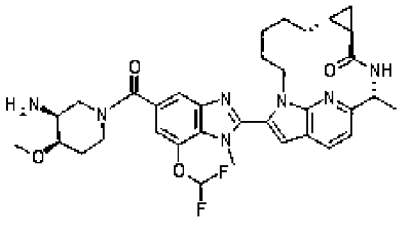
Пример	Структура	Название
494		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метокси]пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
495		~{N}-[(3~{S})-4,4-дифтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},11~{E})-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,11,17,19(23),20-октаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
496		(2~{R},11~{E})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,11,17,19(23),20-октаен-4-он

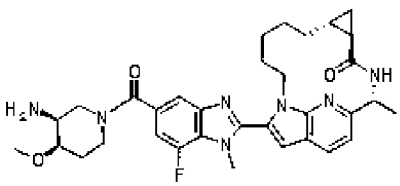
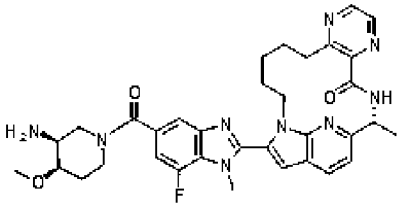
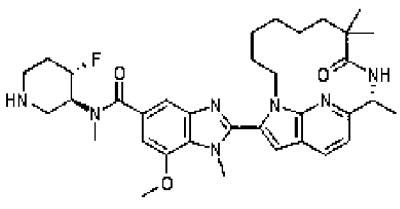
Пример	Структура	Название
497		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(3~{E},11~{R})-11-метил-9,9-диоксо-9$l^{6}-тиа-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-3,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
498		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,6,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
499		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},7~{S})-2-метил-4-оксо-3,12,18-триазатетрацикло[10.5.2.0^{5,7}.0^{15,19}]нонадека-1(18),13,15(19),16-тетраен-13-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

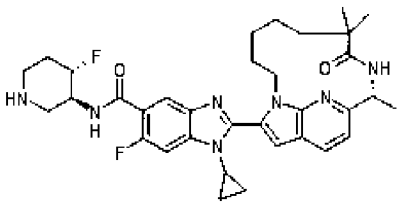
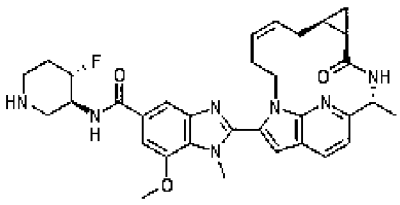
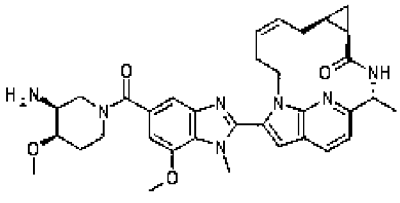
Пример	Структура	Название
500		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
501		7-хлор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
502		1-[2-(дифторметокси)этил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

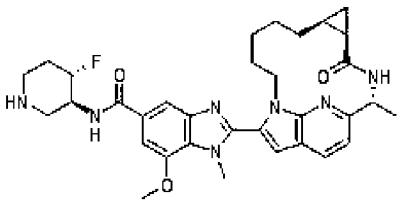
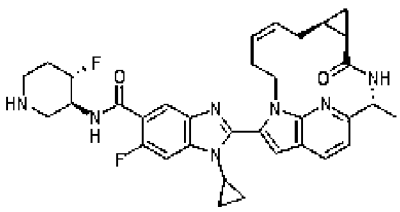
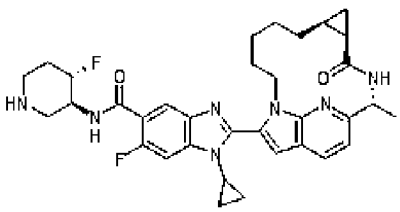
Пример	Структура	Название
503		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
504		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-хлор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
505		(2~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-хлор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

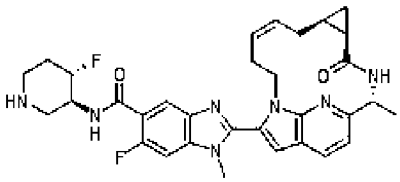
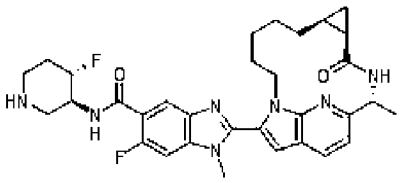
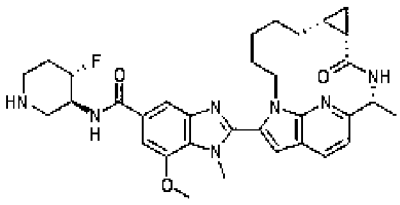
Пример	Структура	Название
506		(2~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-хлор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
507		7-хлор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
508		(2~{R},7~{R})-14-[5-(2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

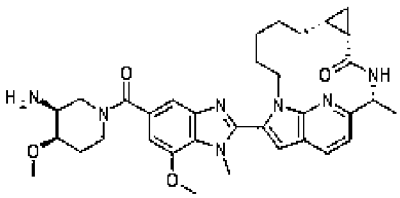
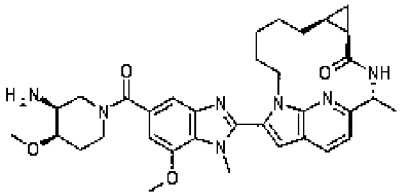
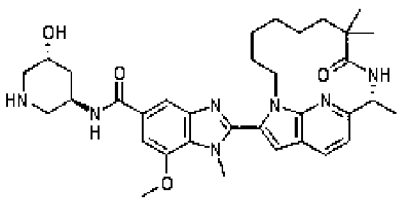
Пример	Структура	Название
509		~{N}-[(1~{R})-2-амино-1-метил-этил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
510		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
511		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-(дифторметокси)-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

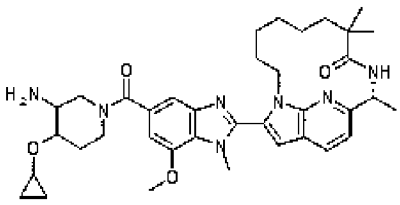
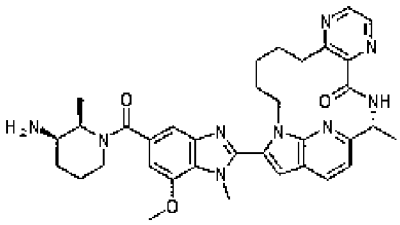
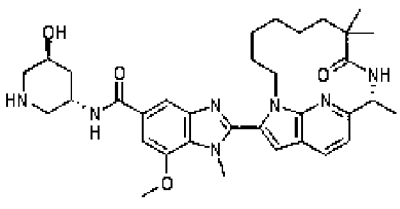
Пример	Структура	Название
512		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
513		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
514		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-~{N},1-диметил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

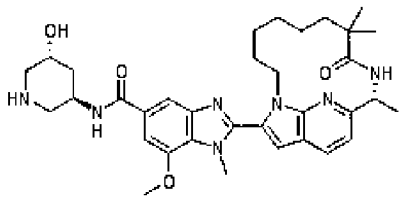
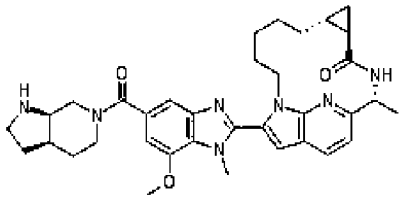
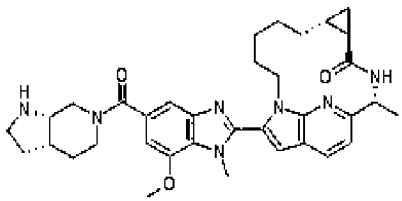
Пример	Структура	Название
515		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(10~{R})-7,7,10-триметил-8-оксо-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-16-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
516		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{S},9~{Z})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
517		(2~{R},5~{R},7~{S},9~{Z})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-4-он

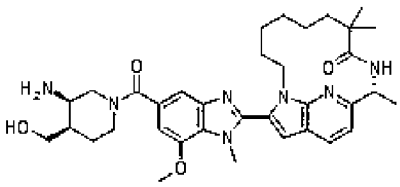
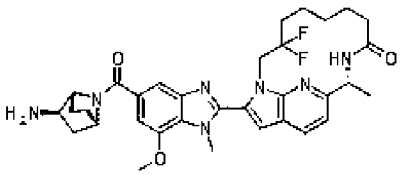
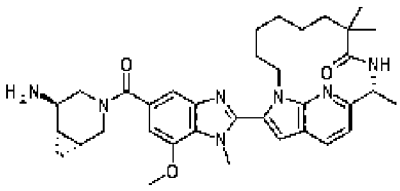
Пример	Структура	Название
518		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
519		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{S},9~{Z})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
520		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

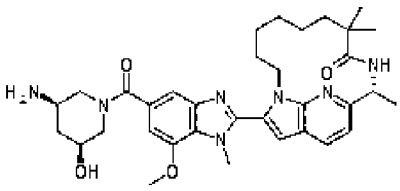
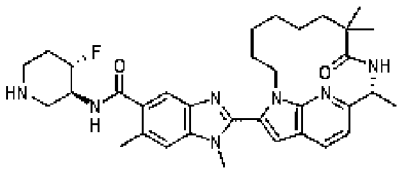
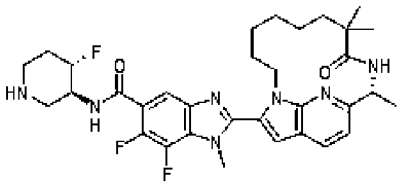
Пример	Структура	Название
521		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{S},9~{Z})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
522		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
523		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

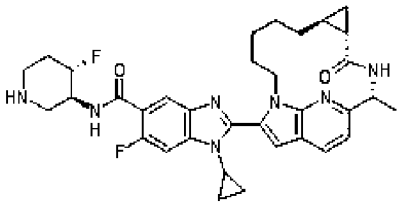
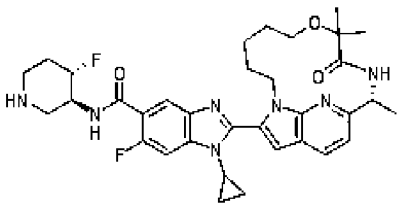
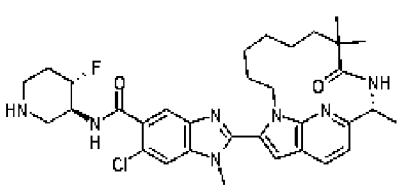
Пример	Структура	Название
524		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
525		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
526		~{N}-[(3~{R},5~{R})-5-гидрокси-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

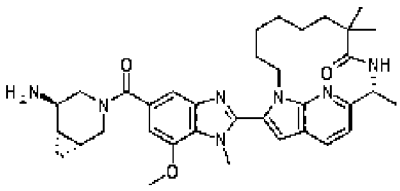
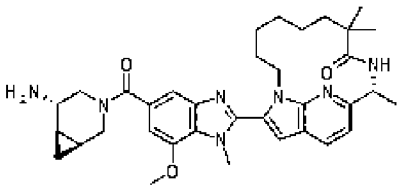
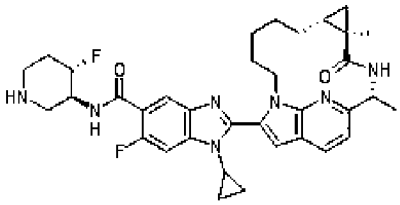
Пример	Структура	Название
527		(11~{R})-17-[5-[3-амино-4-(циклопропокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
528		(2~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
529		~{N}-[(3~{S},5~{S})-5-гидрокси-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

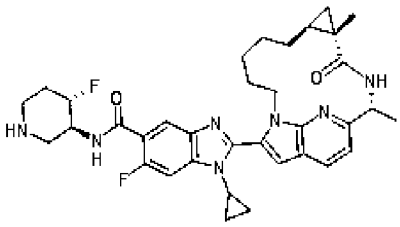
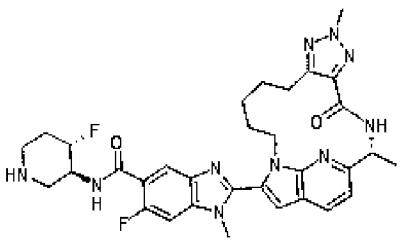
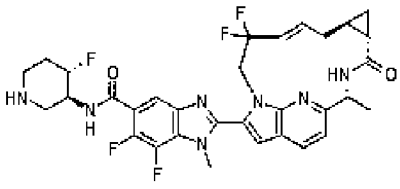
Пример	Структура	Название
530		~{N}-[(3~{R},5~{R})-5-гидрокси-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
531		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{a}~{R},7~{a}~{R})-1,2,3,3~{a},4,5,7,7~{a}-октагидропирроло[2,3-c]пиридин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
532		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{a}~{S},7~{a}~{S})-1,2,3,3~{a},4,5,7,7~{a}-октагидропирроло[2,3-c]пиридин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

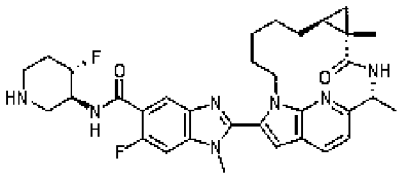
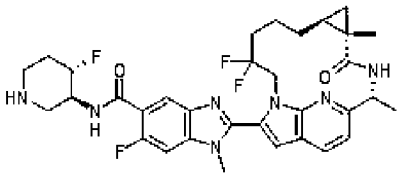
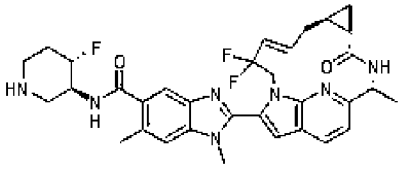
Пример	Структура	Название
533		(11~{R})-17-[5-[(3~{R},4~{R})-3-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
534		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
535		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},5~{R},6~{S})-5-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

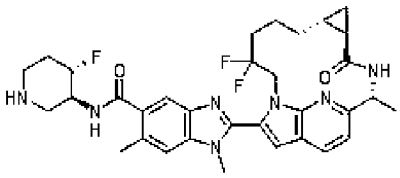
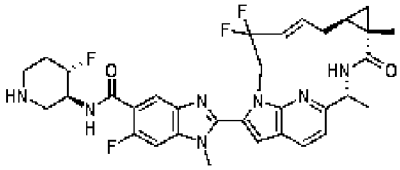
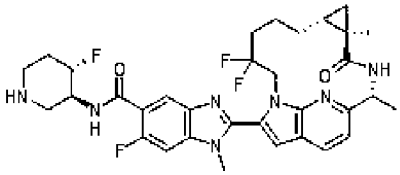
Пример	Структура	Название
536		(11~{R})-17-[5-[(3~{R},5~{S})-3-амино-5-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
537		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1,6-диметил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
538		6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

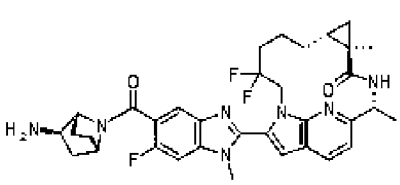
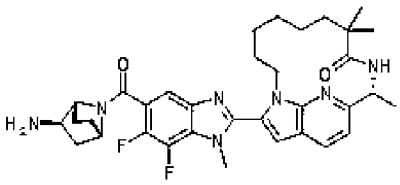
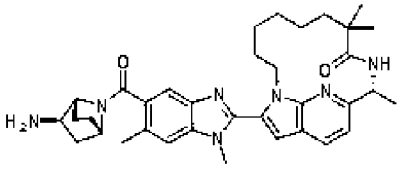
Пример	Структура	Название
539		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{S},7~{S})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
540		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
541		6-хлор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

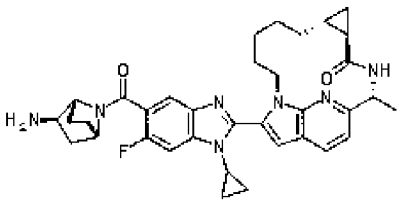
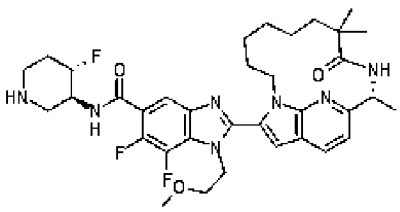
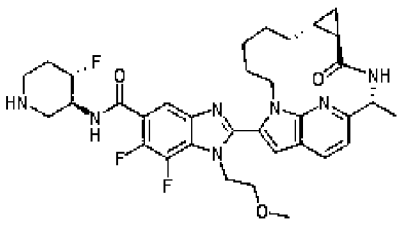
Пример	Структура	Название
542		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},5~{R},6~{S})-5-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
543		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},5~{S},6~{R})-5-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
544		1-циклопропил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2,5-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид

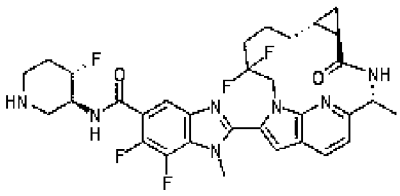
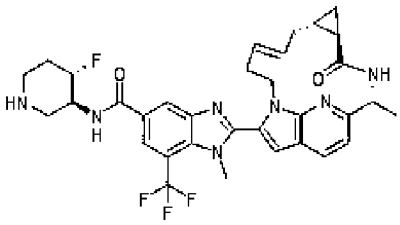
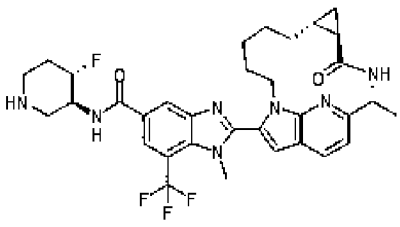
Пример	Структура	Название
545		1-циклопропил-2-[(2~{R},5~{S},7~{S})-2,5-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
546		2-[(2~{R})-2,7-диметил-4-оксо-3,6,7,8,15,21-гексатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5,8,16,18(22),19-гексаен-16-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
547		2-[(2~{R},5~{S},7~{S},9~{E})-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]-6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

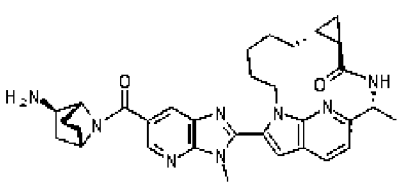
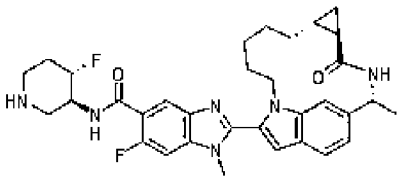
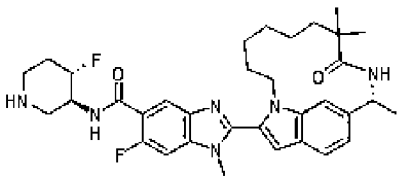
Пример	Структура	Название
548		2-[(2~{R},5~{S},7~{S})-2,5-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
549		2-[(2~{R},5~{S},7~{S})-11,11-дифтор-2,5-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
550		2-[(2~{R},5~{S},7~{S},9~{E})-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1,6-диметил-бензимидазол-5-карбоксамид

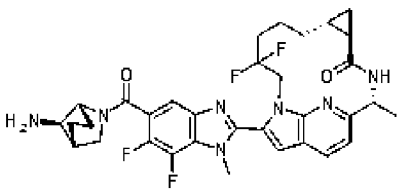
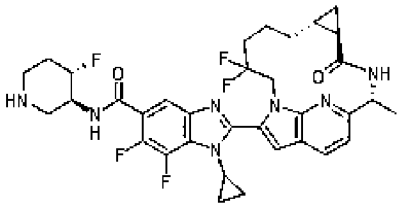
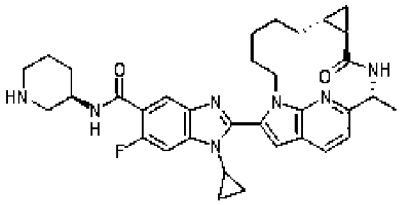
Пример	Структура	Название
551		2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1,6-диметил-бензимидазол-5-карбоксамид
552		2-[(2~{R},5~{S},7~{S},9~{E})-11,11-дифтор-2,5-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
553		2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-11,11-дифтор-2,5-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

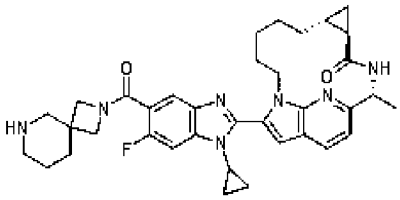
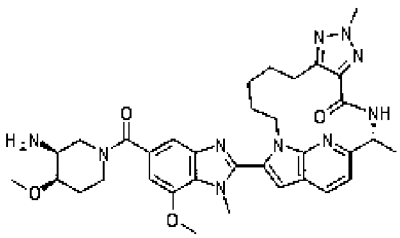
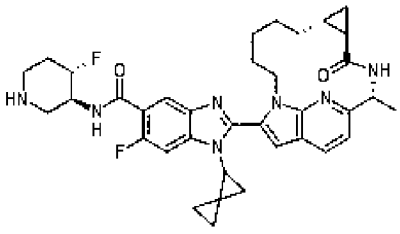
Пример	Структура	Название
554		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-6-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
555		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-6,7-дифтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
556		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-1,6-диметил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

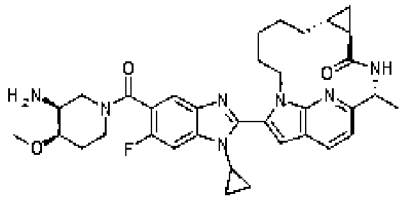
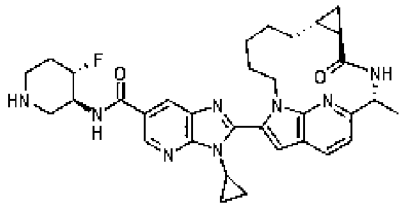
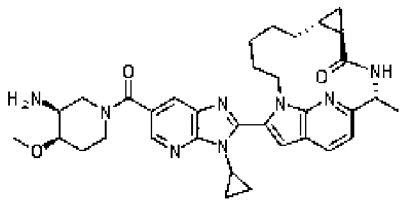
Пример	Структура	Название
557		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-1-циклопропил-6-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
558		6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2-метоксиэтил)-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
559		6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2-метоксиэтил)-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

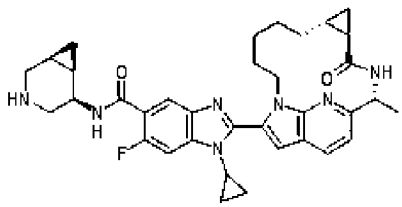
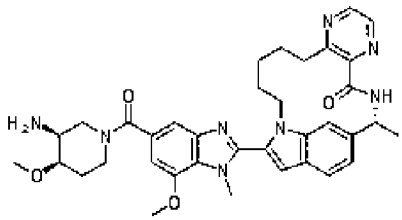
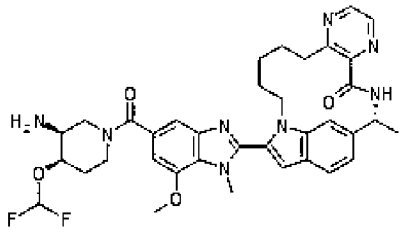
Пример	Структура	Название
560		2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
561		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R},9~{E})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-14-ил]-7-(трифторметил)бензимидазол-5-карбоксамид
562		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-7-(трифторметил)бензимидазол-5-карбоксамид

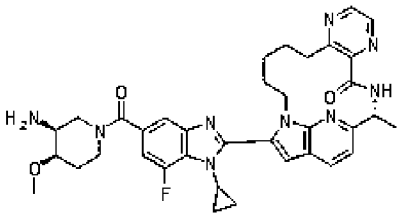
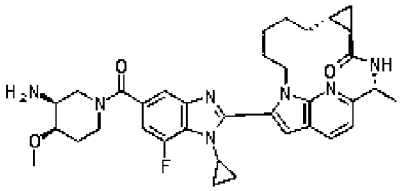
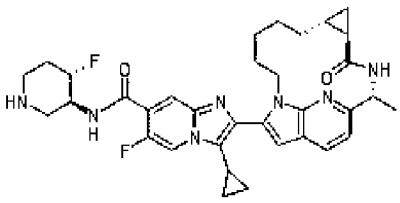
Пример	Структура	Название
563		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[6-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-3-метил-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
564		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
565		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

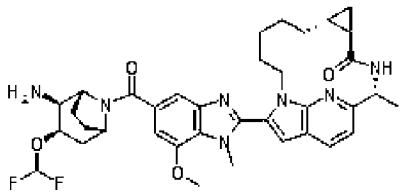
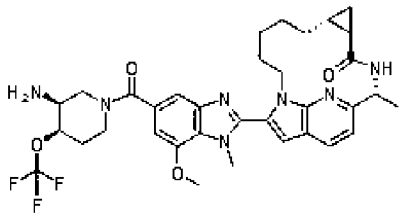
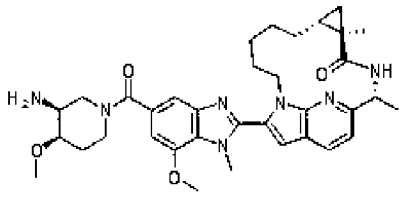
Пример	Структура	Название
566		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-6,7-дифтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
567		1-циклопропил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6,7-дифтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
568		1-циклопропил-6-фтор-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{R})-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид

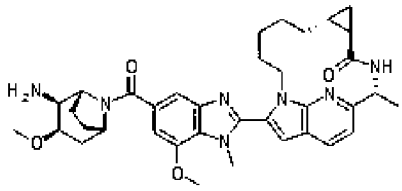
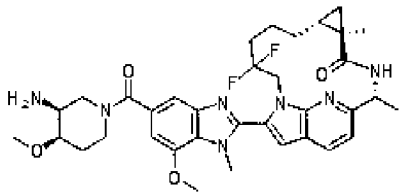
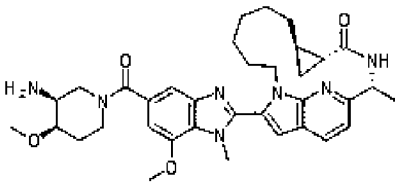
Пример	Структура	Название
569		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[1-циклопропил-5-(2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)-6-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
570		(2~{R})-16-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,7-диметил-3,6,7,8,15,21-гексатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5,8,16,18(22),19-гексаен-4-он
571		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-1-спиро[2.2]пентан-2-ил-бензимидазол-5-карбоксамид

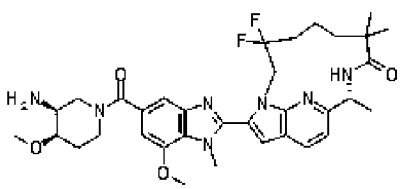
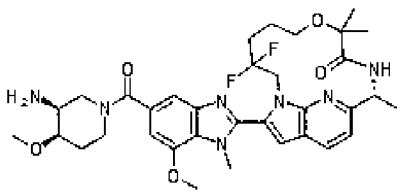
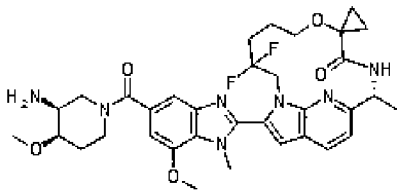
Пример	Структура	Название
572		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-6-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
573		3-циклопропил-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид
574		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[6-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-3-циклопропил-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

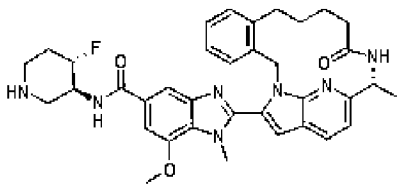
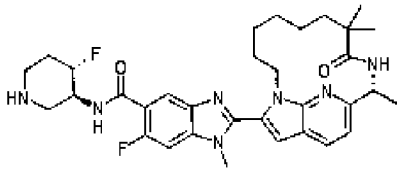
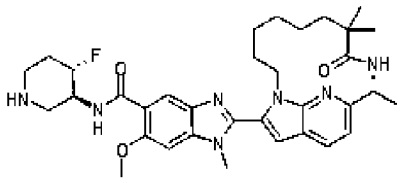
Пример	Структура	Название
575		~{N}-[(1~{S},5~{R},6~{R})-3-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил]-1-циклопропил-6-фтор-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
576		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
577		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

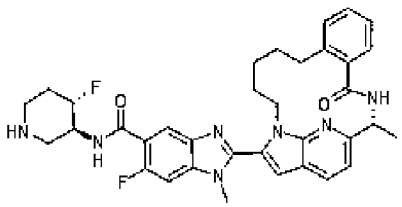
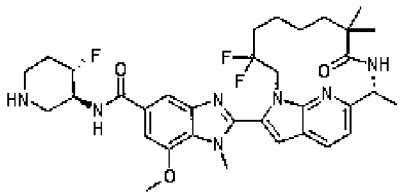
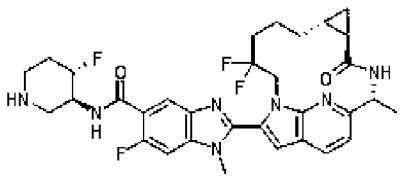
Пример	Структура	Название
578		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
579		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
580		3-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксамид

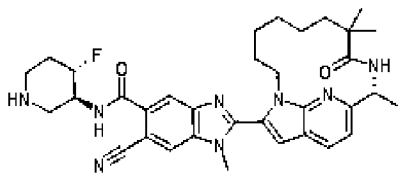
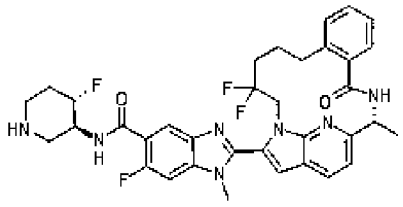
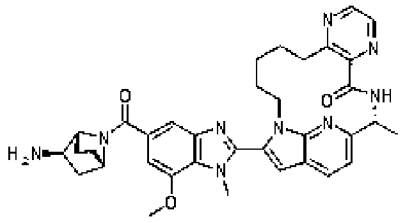
Пример	Структура	Название
581		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{S},3~{R},5~{S})-2-амино-3-(дифторметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
582		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(трифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
583		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

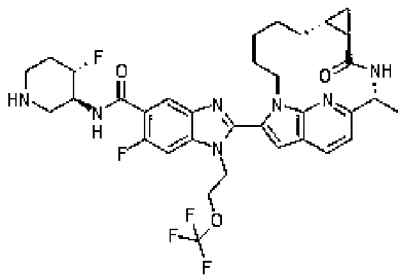
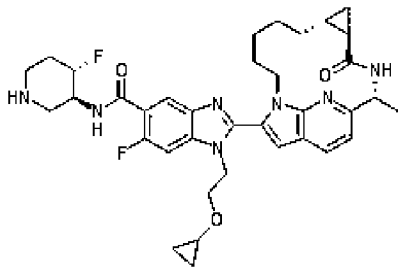
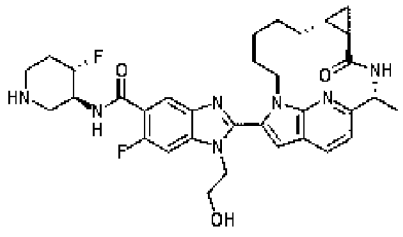
Пример	Структура	Название
584		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{S},3~{R},5~{S})-2-амино-3-метокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
585		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
586		(2~{R},5~{R},7~{R})-15-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,14,20-триазатетрацикло[12.5.2.0^{5,7}.0^{17,21}]генэйкоза-1(20),15,17(21),18-тетраен-4-он

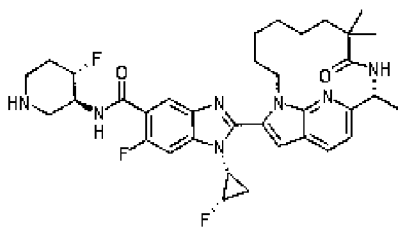
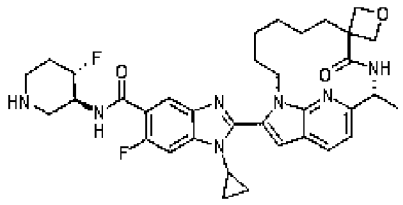
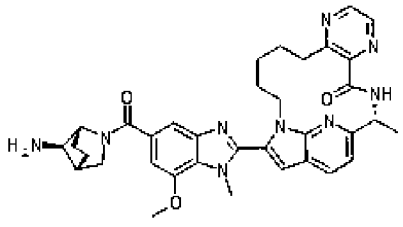
Пример	Структура	Название
587		(10~{R})-16-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-7,7,10-триметил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
588		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,8,11-триметил-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
589		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-спиро[7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он

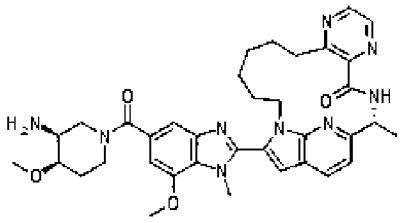
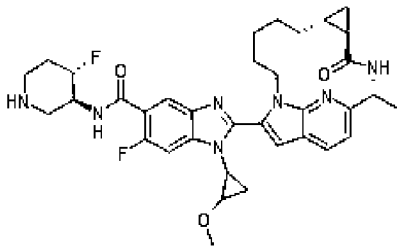
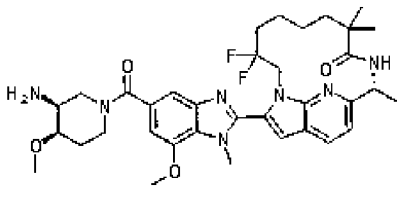
Пример	Структура	Название
590		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(15~{R})-15-метил-13-оксо-1,14,23-триазатетрацикло[14.5.2.0^{3,8}.0^{19,22}]трикоза-3(8),4,6,16,18,20,22-гептаен-21-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
591		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
592		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-6-метокси-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

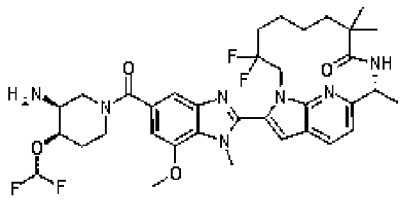
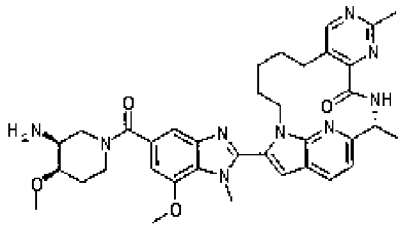
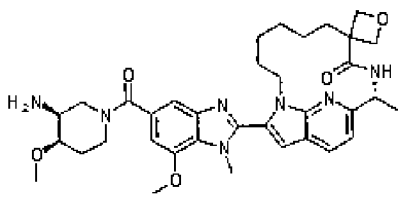
Пример	Структура	Название
593		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(2~{R})-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
594		2-[(11~{R})-3,3-дифтор-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
595		2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

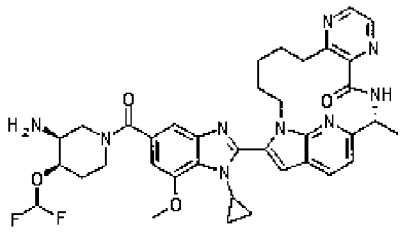
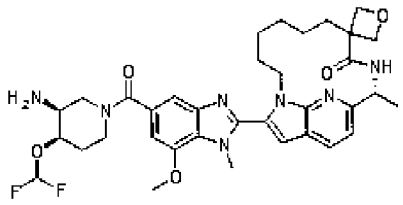
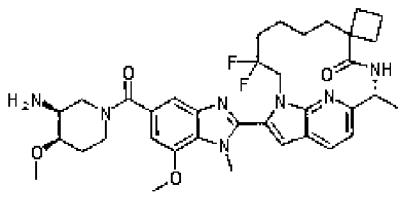
Пример	Структура	Название
596		6-циано-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
597		2-[(2~{R})-14,14-дифтор-2-метил-4-оксо-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-17-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
598		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

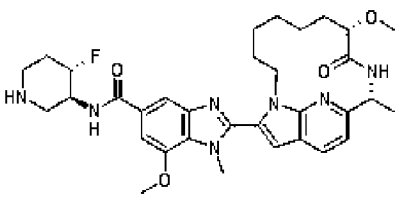
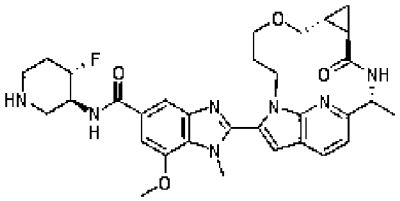
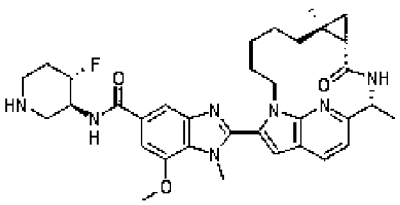
Пример	Структура	Название
599		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-1-[2-(трифторметокси)этил]бензимидазол-5-карбоксамид
600		1-[2-(циклопропокси)этил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
601		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2-гидроксиэтил)-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

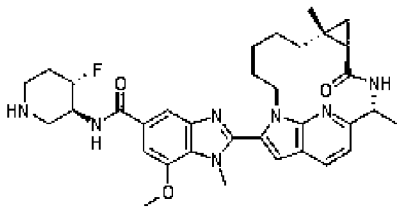
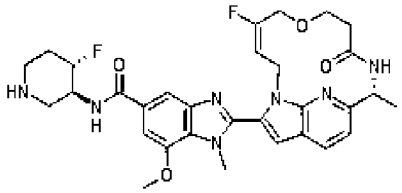
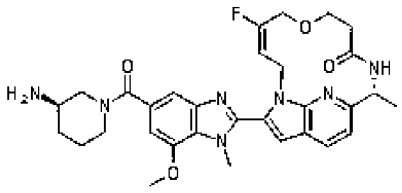
Пример	Структура	Название
602		(1~{R})-6-фтор-1-[(2~{S})-2-фторциклопропил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
603		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-11-метил-9-оксо-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-8,3'-оксетан]-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
604		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

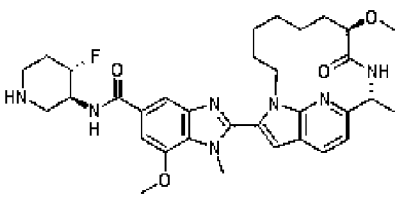
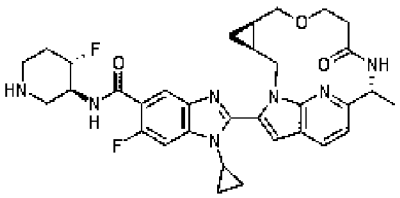
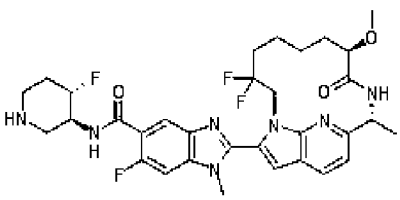
Пример	Структура	Название
606		(2~{R})-18-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,17,23-пентазатетрацикло[15.5.2.0^{5,10}.0^{20,24}]тетракоза-1(23),5(10),6,8,18,20(24),21-гептаен-4-он
607		6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-(2-метоксициклопропил)-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
608		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-9-он

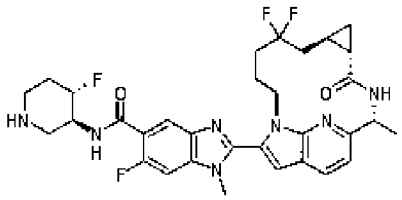
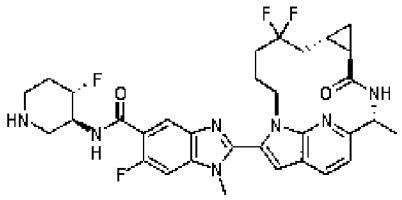
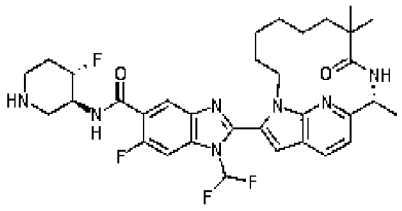
Пример	Структура	Название
609		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-9-он
610		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,7-диметил-3,6,8,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
611		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-8,3'-оксетан]-9-он

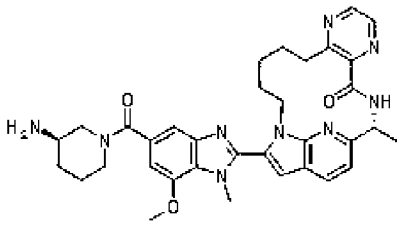
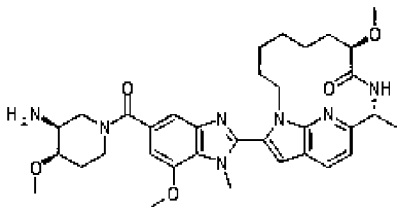
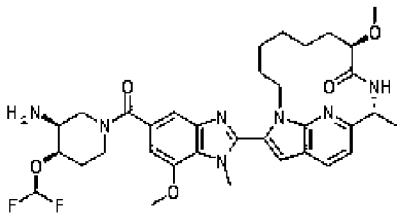
Пример	Структура	Название
612		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
613		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-8,3'-оксетан]-9-он
614		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-8,1'-циклобутан]-9-он

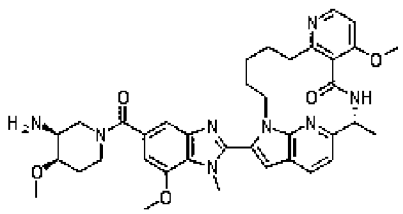
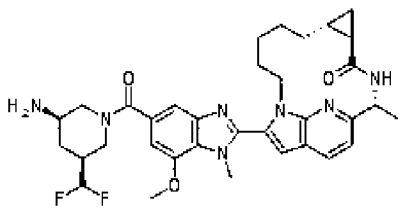
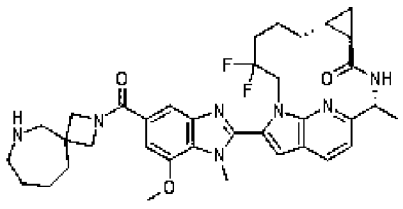
Пример	Структура	Название
615		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-2-[(8~{S},11~{R})-8-метокси-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
616		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-9-окса-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
617		2-[(2~{R},5~{S},7~{S})-2,7-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

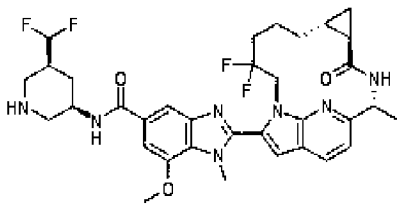
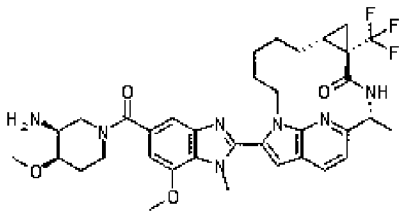
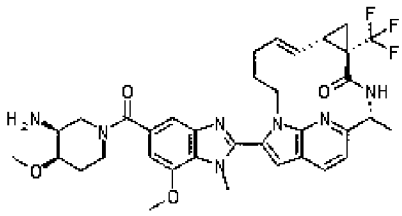
Пример	Структура	Название
618		2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2,7-диметил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
619		2-[(3~{E},11~{R})-4-фтор-11-метил-9-оксо-6-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-3,12(19),13,15(18),16-пентаен-17-ил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
620		(3~{E},11~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-4-фтор-11-метил-6-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-3,12(19),13,15(18),16-пентаен-9-он

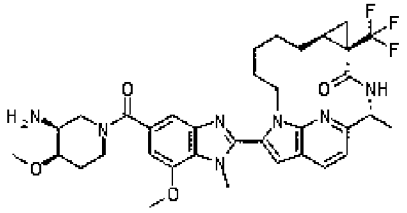
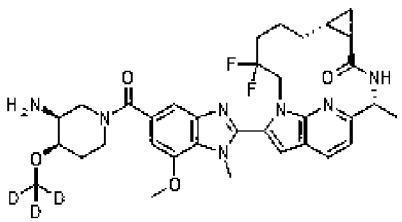
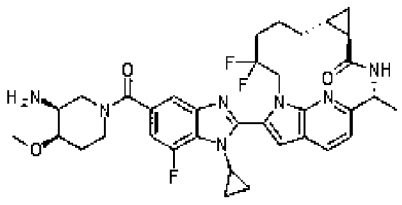
Пример	Структура	Название
621		~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-7-метокси-2-[(8~{R},11~{R})-8-метокси-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
622		1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(3~{S},5~{R},12~{R})-12-метил-10-оксо-7-окса-1,11,20-триазатетрацикло[11.5.2.0^{3,5}.0^{16,19}]эйкоза-13(20),14,16(19),17-тетраен-18-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
623		2-[(8~{R},11~{R})-3,3-дифтор-8-метокси-11-метил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид

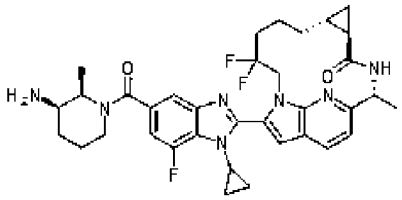
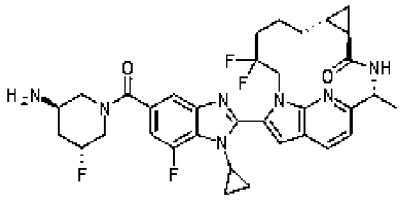
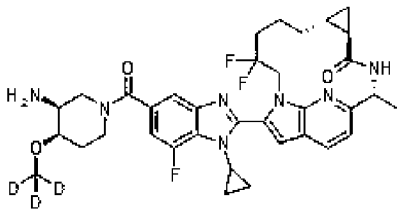
Пример	Структура	Название
624		2-[(2~{R},5~{S},7~{R})-9,9-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
625		2-[(2~{R},5~{R},7~{S})-9,9-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
626		1-(дифторметил)-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(11~{R})-8,8,11-триметил-9-оксо-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-карбоксамид

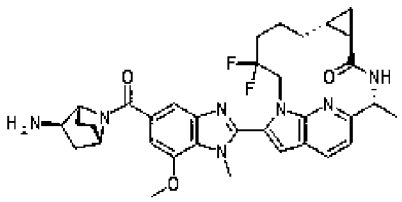
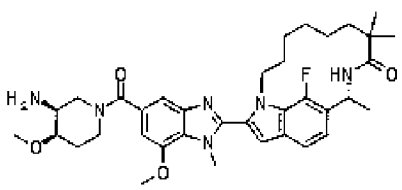
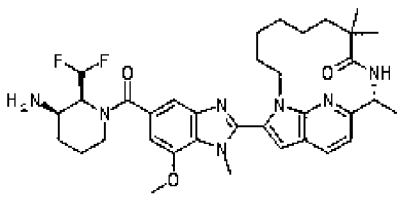
Пример	Структура	Название
627		(2~{R})-17-[5-[(3~{R})-3-аминопиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
628		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-метокси-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
629		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-метокси-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

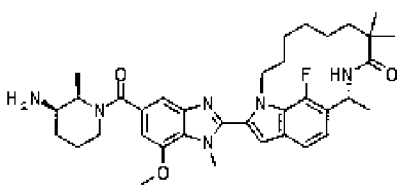
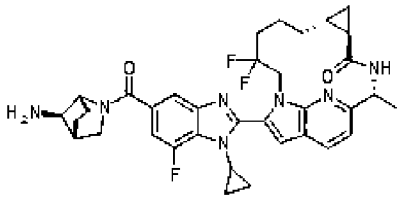
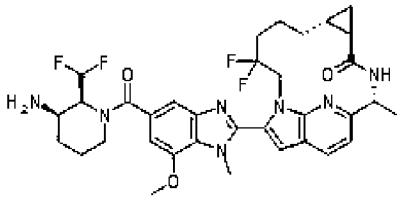
Пример	Структура	Название
630		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-метокси-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
631		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{R},5~{S})-3-амино-5-(дифторметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
632		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-(2,9-диазаспиро[3.6]декан-2-карбонил)-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

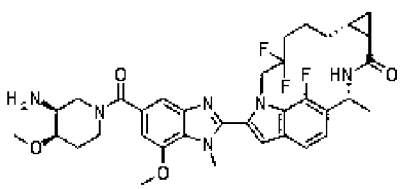
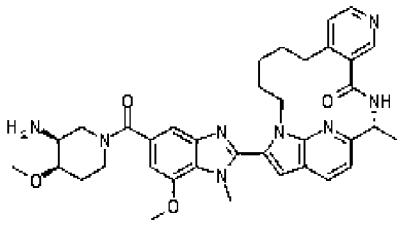
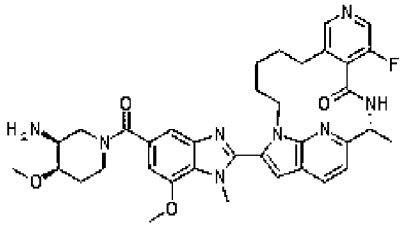
Пример	Структура	Название
633		2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-11,11-дифтор-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]-~{N}-[(3~{R},5~{S})-5-(дифторметил)-3-пиперидил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-5-карбоксамид
634		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-5-(трифторметил)-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
635		(2~{R},5~{S},7~{S},8~{E})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-5-(трифторметил)-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),8,14,16(20),17-пентаен-4-он

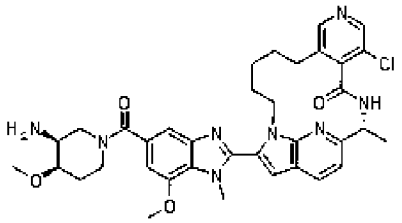
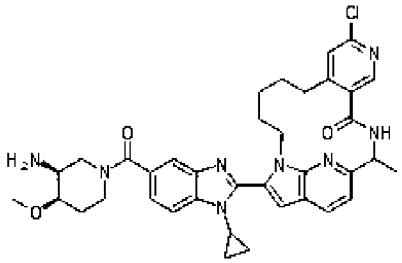
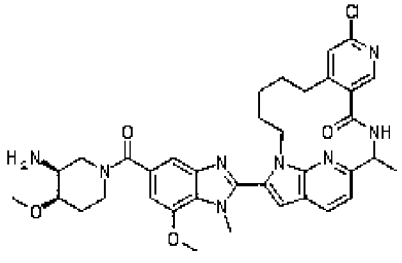
Пример	Структура	Название
636		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-5-(трифторметил)-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
637		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(тридейтериометокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
638		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

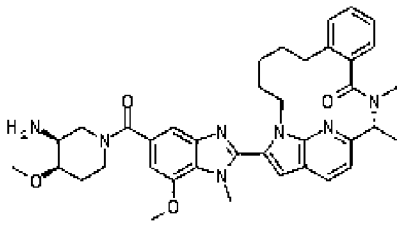
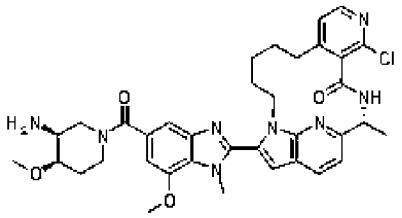
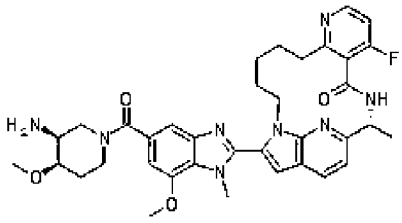
Пример	Структура	Название
639		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
640		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{R},5~{R})-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
641		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(тридейтериометокси)пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

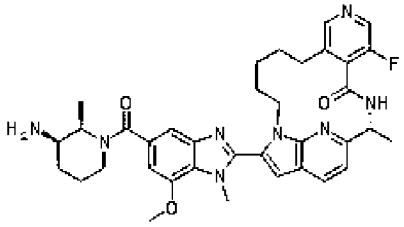
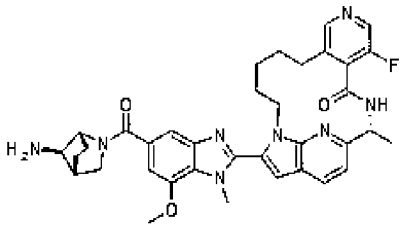
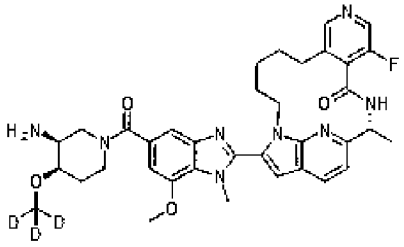
Пример	Структура	Название
642		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
643		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-19-фтор-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
644		(11~{R})-17-[5-[(2~{S},3~{R})-3-амино-2-(дифторметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

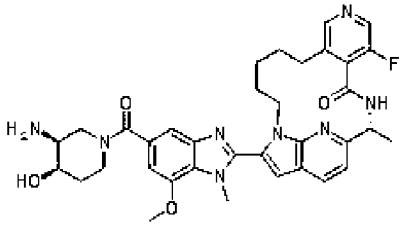
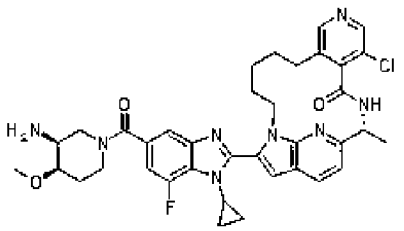
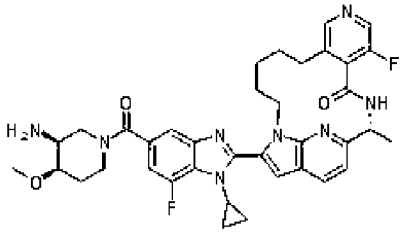
Пример	Структура	Название
645		(11~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-19-фтор-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
646		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
647		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{S},3~{R})-3-амино-2-(дифторметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

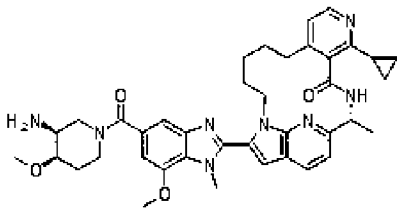
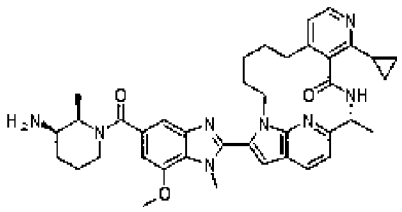
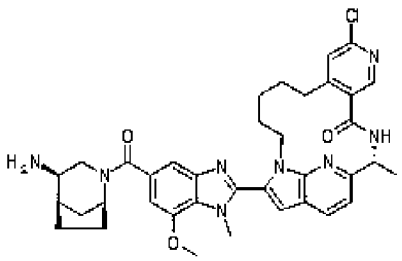
Пример	Структура	Название
648		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11,19-трифтор-2-метил-3,13-диазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
649		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
650		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он

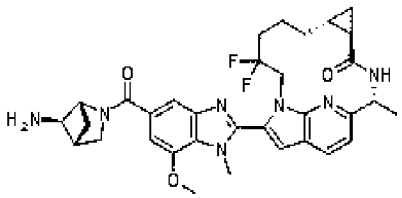
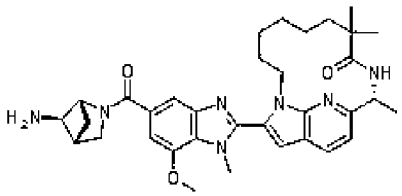
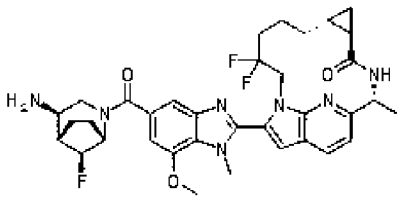
Пример	Структура	Название
651		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-хлор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
652		17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
653		17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он

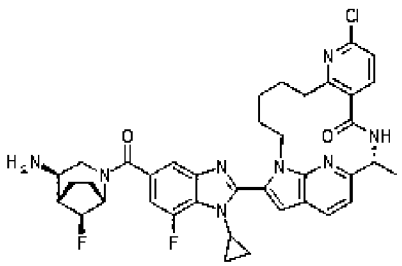
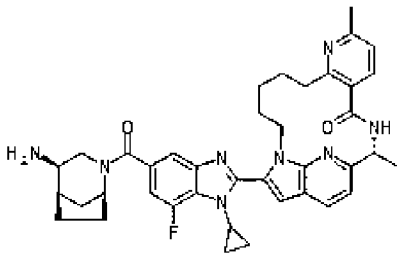
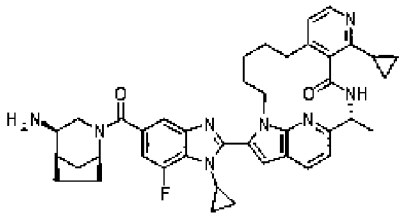
Пример	Структура	Название
654		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,3-диметил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
655		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-хлор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
656		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он

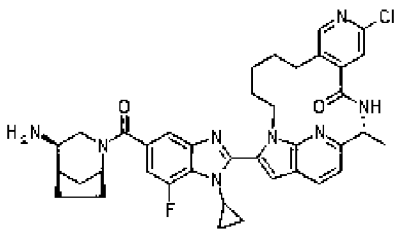
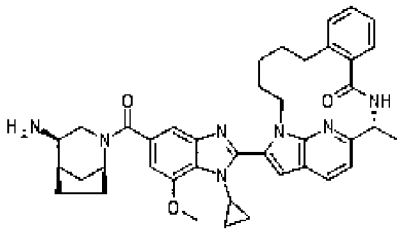
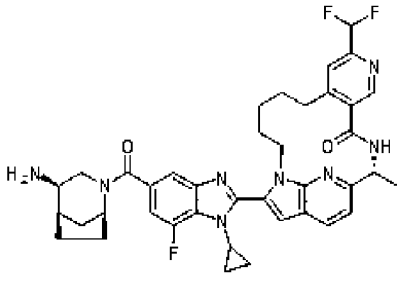
Пример	Структура	Название
657		(2~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
658		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
659		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(тридейтериометокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он

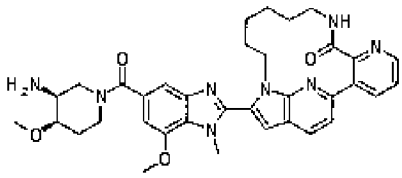
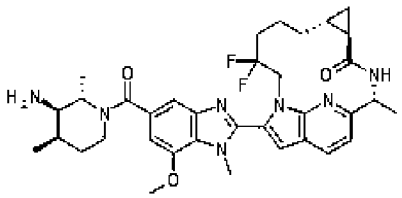
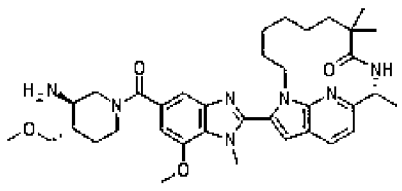
Пример	Структура	Название
660		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
661		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-6-хлор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
662		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он

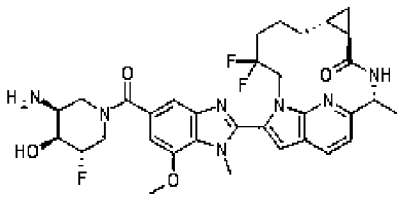
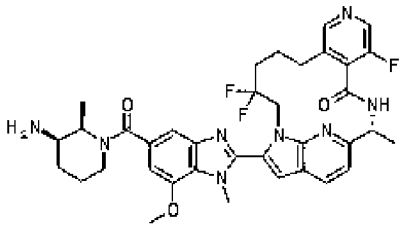
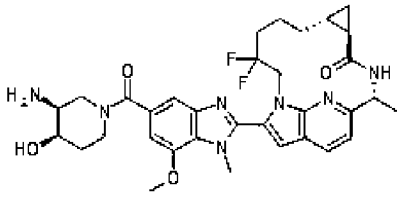
Пример	Структура	Название
663		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-циклопропил-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
664		(2~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-циклопропил-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5,7,9,17,19(23),20-гептаен-4-он
665		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

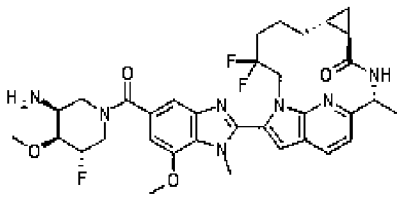
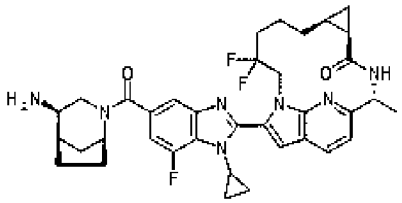
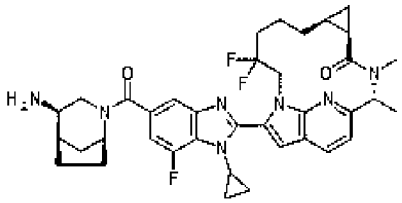
Пример	Структура	Название
666		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},4~{R},5~{R})-5-амино-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
667		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},5~{R})-5-амино-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
668		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{S},8~{S})-4-амино-8-фтор-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

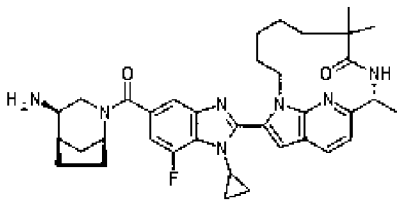
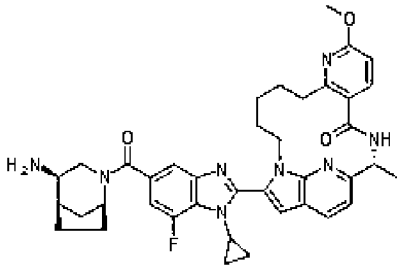
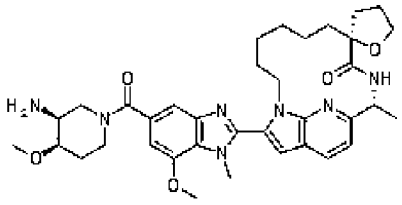
Пример	Структура	Название
669		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{S},8~{S})-4-амино-8-фтор-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
670		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2,8-диметил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
671		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-6-циклопропил-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

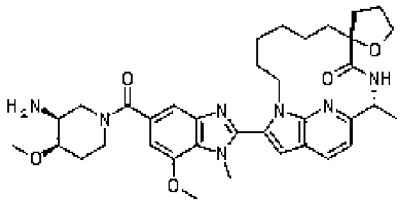
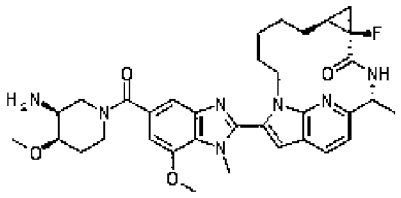
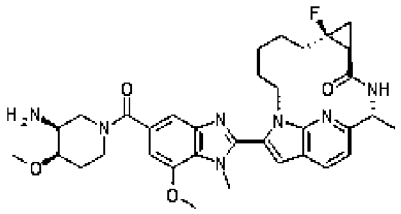
Пример	Структура	Название
672		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7-хлор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
673		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
674		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-(дифторметил)-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

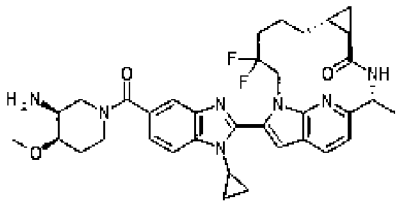
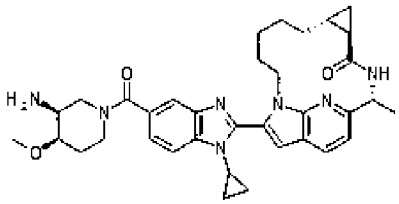
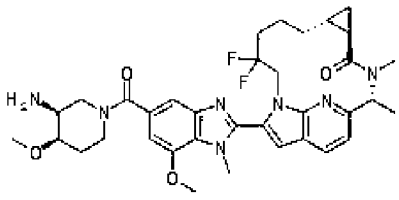
Пример	Структура	Название
675		17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{2,7}.0^{19,23}]трикоза-1(22),2,4,6,17,19(23),20-гептаен-8-он
676		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{S},3~{R},4~{R})-3-амино-2,4-диметил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
677		(11~{R})-17-[5-[(3~{R},4~{S})-3-амино-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

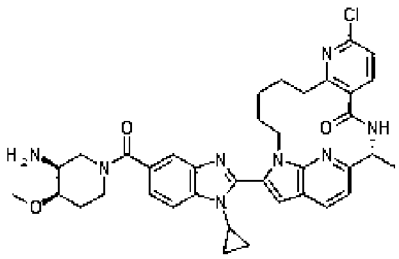
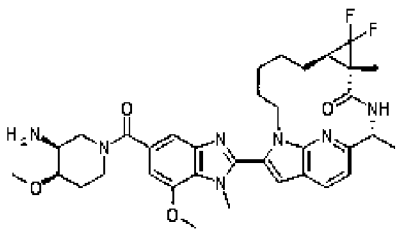
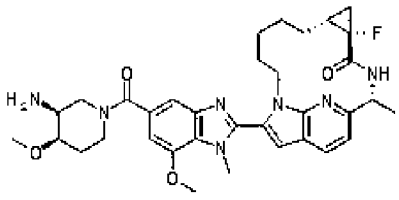
Пример	Структура	Название
678		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{S},5~{S})-3-амино-5-фтор-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
679		(2~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,14,14-трифтор-2-метил-3,8,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
680		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

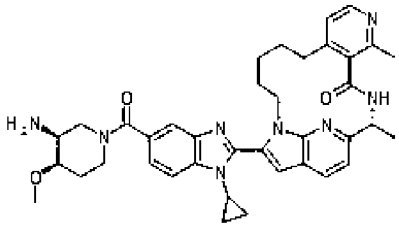
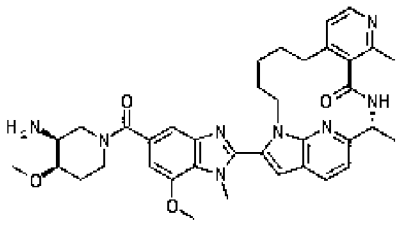
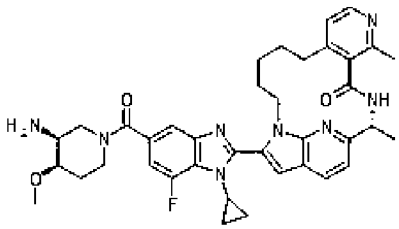
Пример	Структура	Название
681		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{S},5~{S})-3-амино-5-фтор-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
682		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
683		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2,3-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

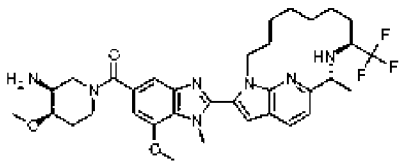
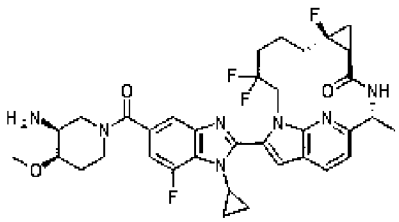
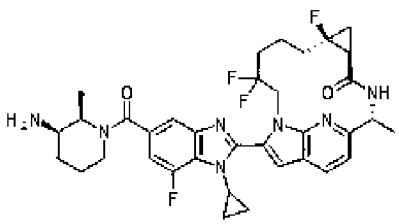
Пример	Структура	Название
684		(10~{R})-16-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7,7,10-триметил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-8-он
685		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-метокси-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
686		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,2'-тетрагидрофуран]-9-он

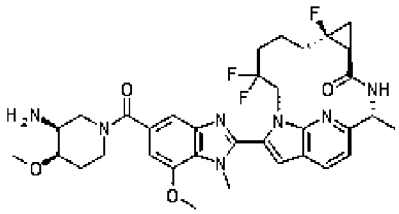
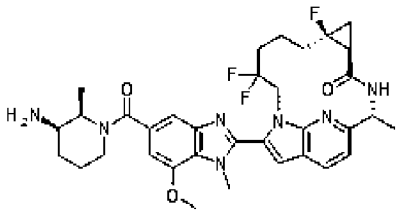
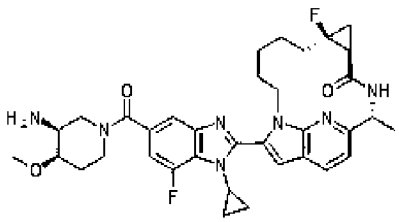
Пример	Структура	Название
687		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,2'-тетрагидрофуран]-9-он
688		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-5-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
689		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

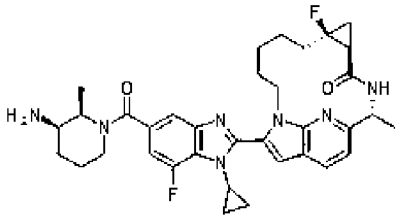
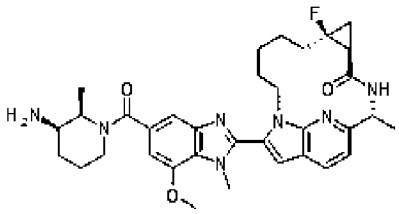
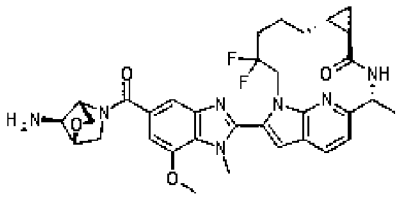
Пример	Структура	Название
690		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
691		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
692		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2,3-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

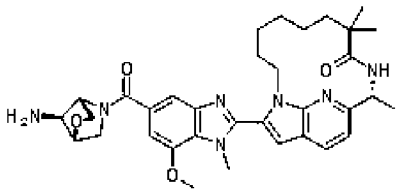
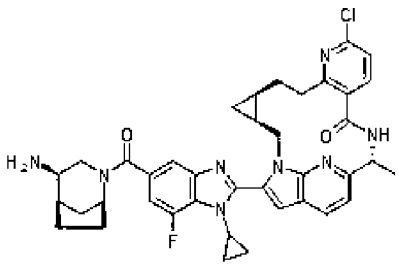
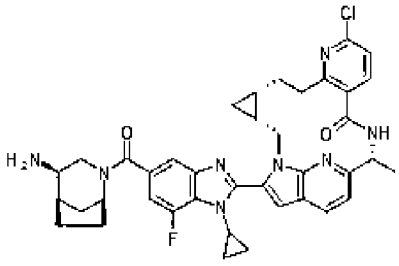
Пример	Структура	Название
693		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
694		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,6-дифтор-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
695		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-5-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

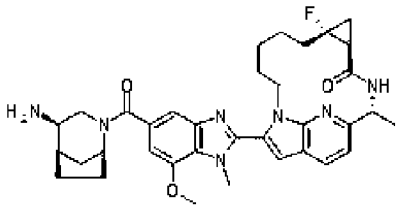
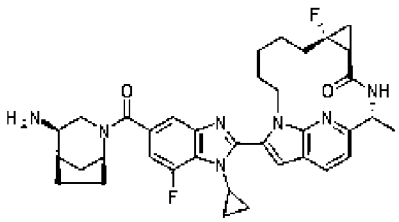
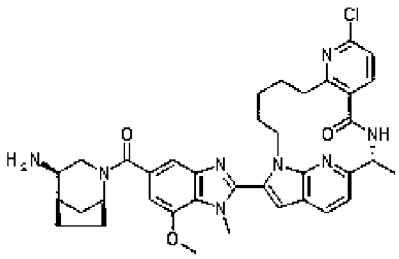
Пример	Структура	Название
696		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-2,6-диметил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
697		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,6-диметил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
698		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2,6-диметил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

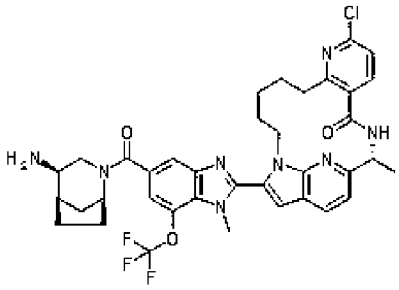
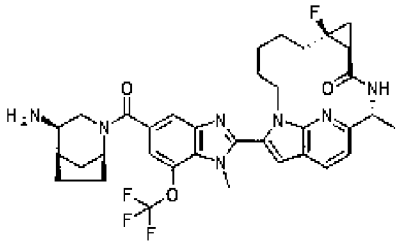
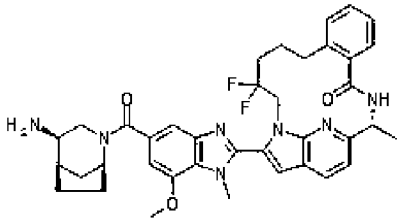
Пример	Структура	Название
699		[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-[(9~{S},11~{R})-11-метил-9-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил]бензимидазол-5-ил]метанон
700		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7,11,11-трифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
701		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7,11,11-трифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

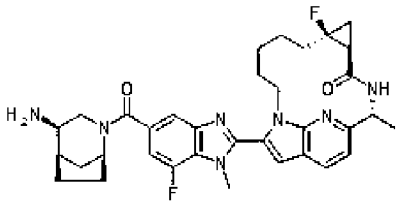
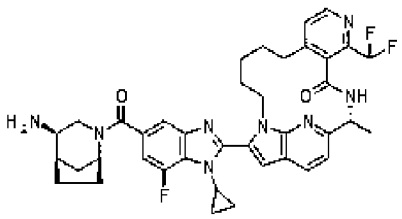
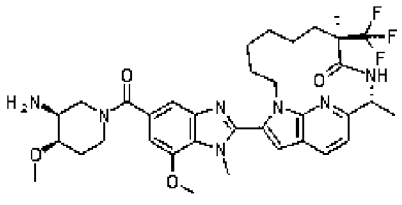
Пример	Структура	Название
702		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,11,11-трифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
703		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,11,11-трифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
704		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

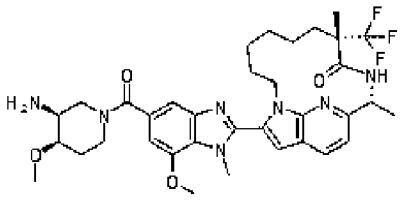
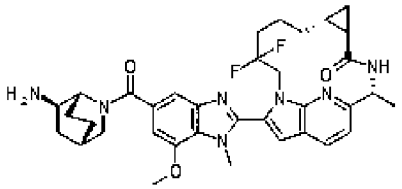
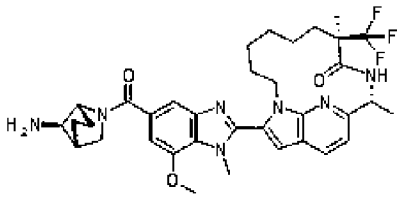
Пример	Структура	Название
705		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
706		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
707		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},4~{S},7~{S})-7-амино-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

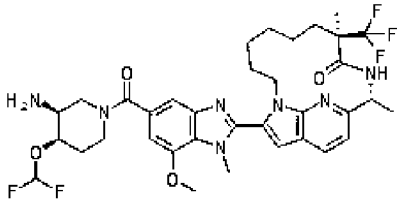
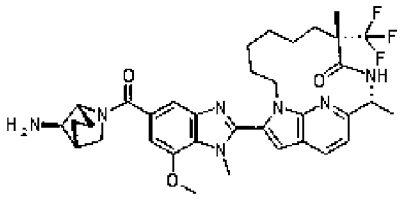
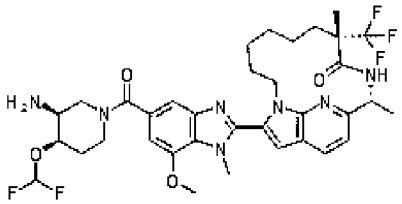
Пример	Структура	Название
708		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{S},7~{S})-7-амино-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
709		(3~{S},5~{R},16~{R})-22-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-10-хлор-16-метил-1,9,15,24-тетразапентацикло[15.5.2.0^{3,5}.0^{8,13}.0^{20,23}]тетракоза-8(13),9,11,17(24),18,20(23),21-гептаен-14-он
710		(3~{R},5~{S},16~{R})-22-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-10-хлор-16-метил-1,9,15,24-тетразапентацикло[15.5.2.0^{3,5}.0^{8,13}.0^{20,23}]тетракоза-8(13),9,11,17(24),18,20(23),21-гептаен-14-он

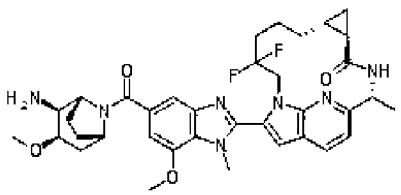
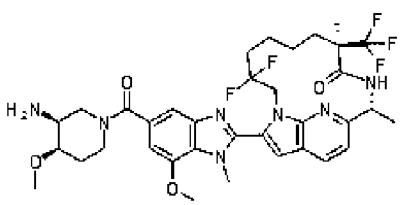
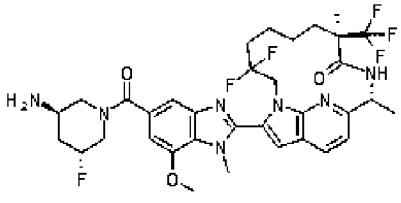
Пример	Структура	Название
711		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
712		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
713		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

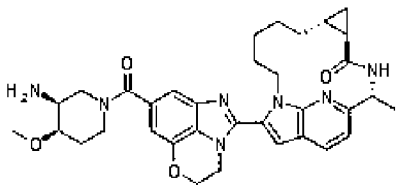
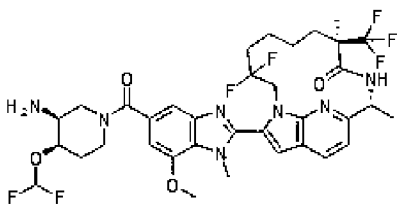
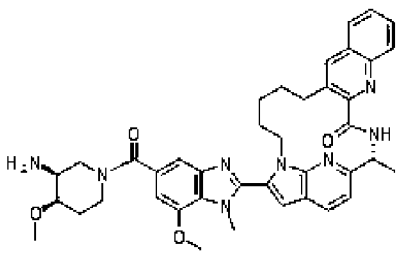
Пример	Структура	Название
714		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-метил-7-(трифторметокси)бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
715		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-метил-7-(трифторметокси)бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
716		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-14,14-дифтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

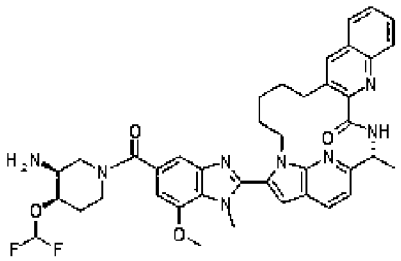
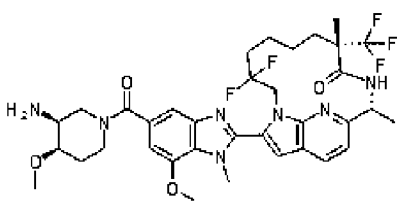
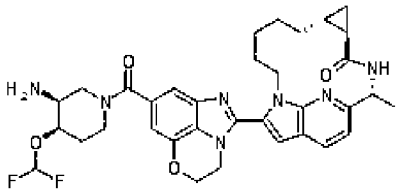
Пример	Структура	Название
717		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
718		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-6-(дифторметил)-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
719		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

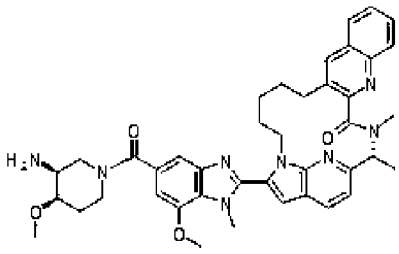
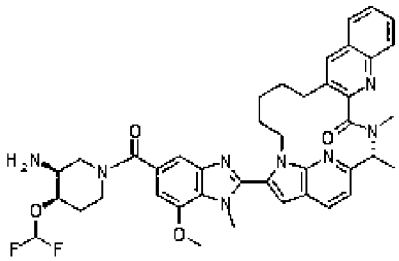
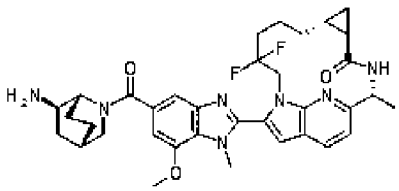
Пример	Структура	Название
720		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
721		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},4~{S},6~{R})-6-амино-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
722		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

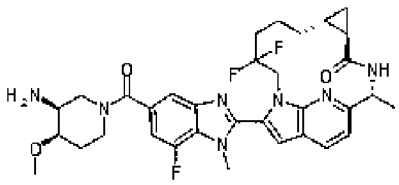
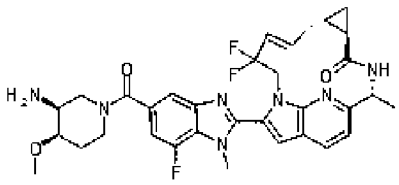
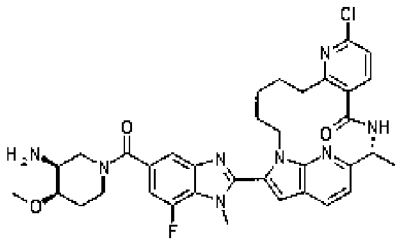
Пример	Структура	Название
723		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
724		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
725		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

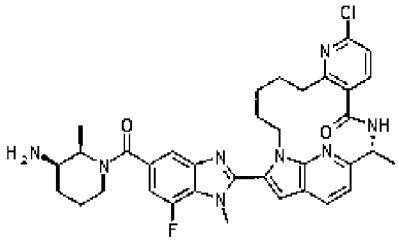
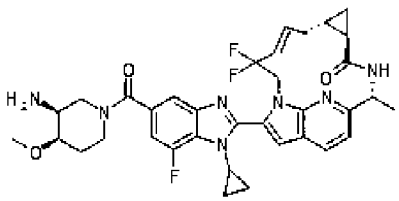
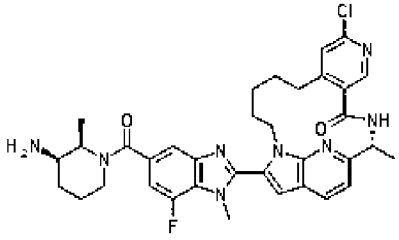
Пример	Структура	Название
726		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{S},3~{R},5~{S})-2-амино-3-метокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
727		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
728		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{R},5~{R})-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

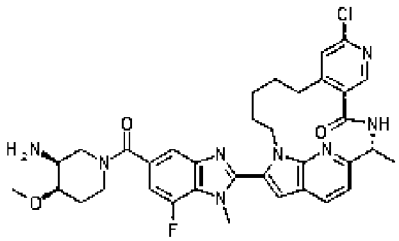
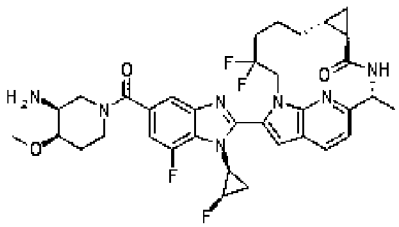
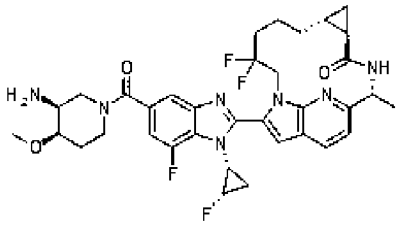
Пример	Структура	Название
729		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[6-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-9-окса-1,3-диазатрицикло[6.3.1.0^{4,12}]додека-2,4,6,8(12)-тетраен-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
730		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
731		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он

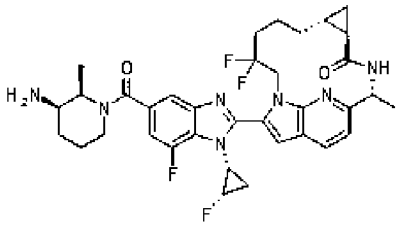
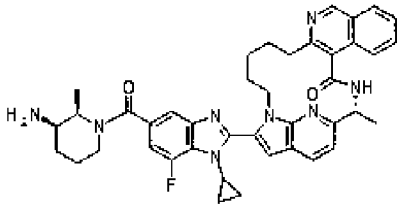
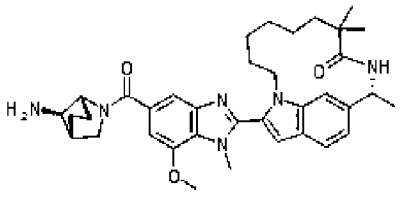
Пример	Структура	Название
732		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
733		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,11-диметил-8-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
734		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[6-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-9-окса-1,3-диазатрицикло[6.3.1.0^{4,12}]додека-2,4,6,8(12)-тетраен-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

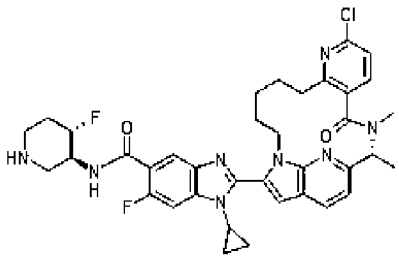
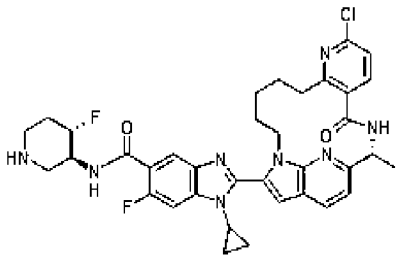
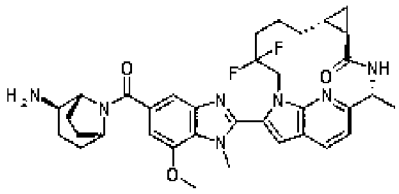
Пример	Структура	Название
735		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,3-диметил-3,6,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
736		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,3-диметил-3,6,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
737		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},4~{S},6~{R})-6-амино-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

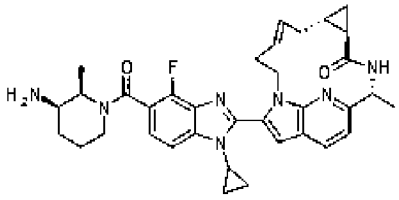
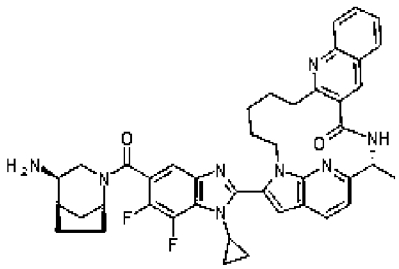
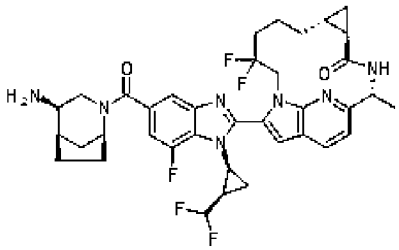
Пример	Структура	Название
738		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
739		(2~{R},5~{R},7~{R},9~{E})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-4-он
740		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

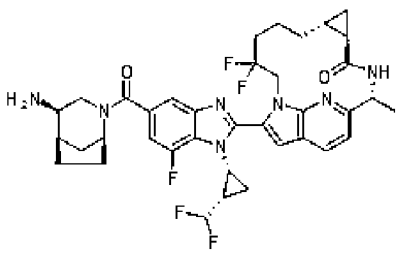
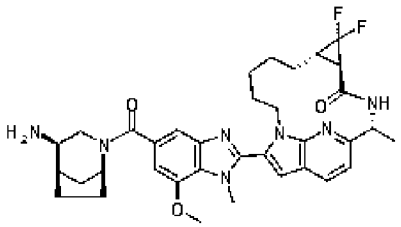
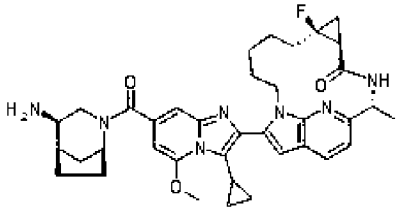
Пример	Структура	Название
741		(2~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
742		(2~{R},5~{R},7~{R},9~{E})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-4-он
743		(2~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

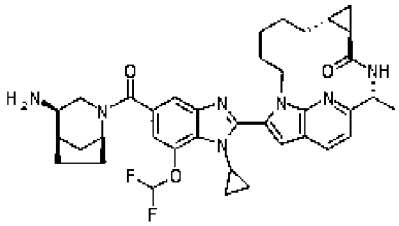
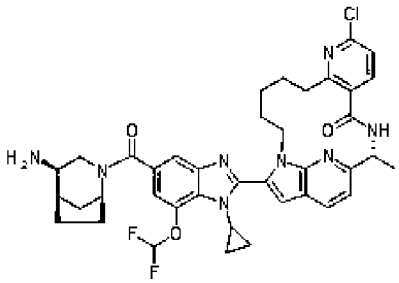
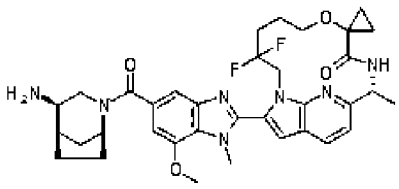
Пример	Структура	Название
744		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
745		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
746		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{R},2~{S})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

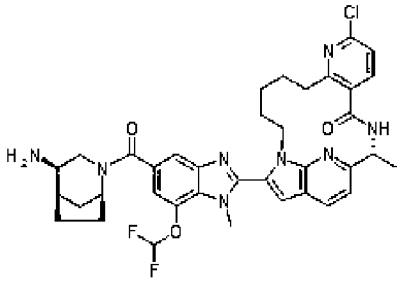
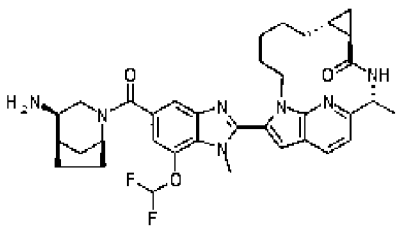
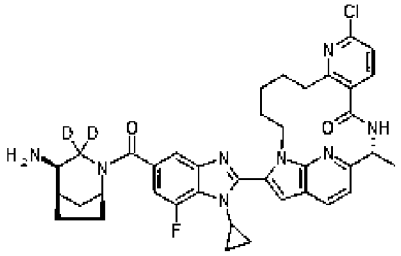
Пример	Структура	Название
747		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{R},2~{S})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
748		(2~{R})-21-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{6,11}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6(11),7,9,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
749		(11~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10-диазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

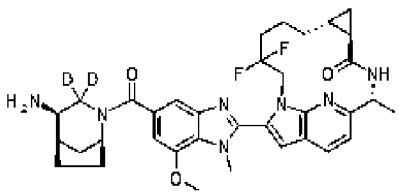
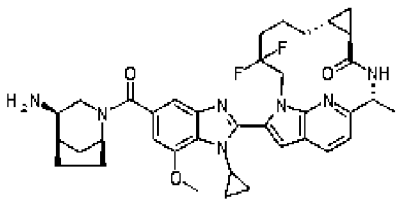
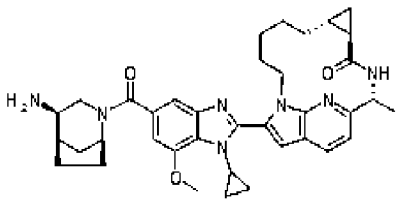
Пример	Структура	Название
750		2-[(2~{R})-8-хлор-2,3-диметил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
751		2-[(2~{R})-8-хлор-2-метил-4-оксо-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-17-ил]-1-циклопропил-6-фтор-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]бензимидазол-5-карбоксамид
752		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},2~{R},5~{R})-2-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

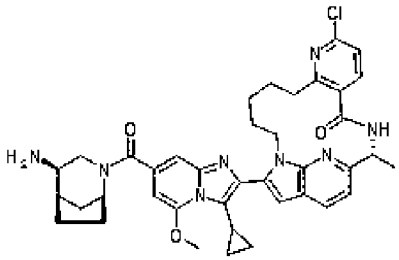
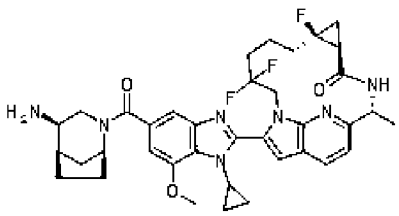
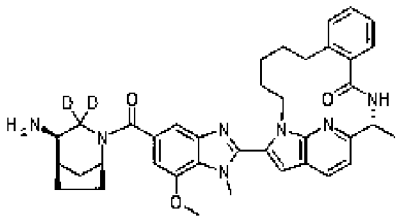
Пример	Структура	Название
753		(2~{R},5~{R},7~{R},9~{E})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-4-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),9,14,16(20),17-пентаен-4-он
754		(2~{R})-21-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-6,7-дифтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
755		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-[(1~{S},2~{R})-2-(дифторметил)циклопропил]-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

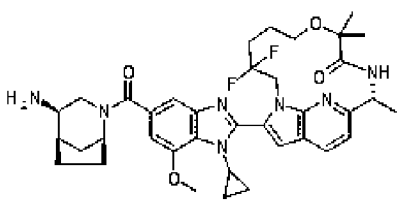
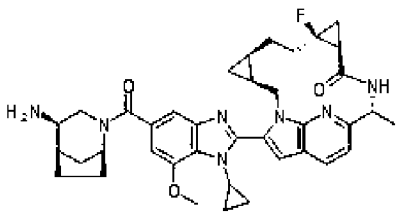
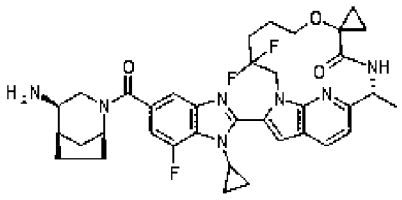
Пример	Структура	Название
756		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-[(1~{R},2~{S})-2-(дифторметил)циклопропил]-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
757		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,6-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
758		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[7-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-3-циклопропил-5-метокси-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

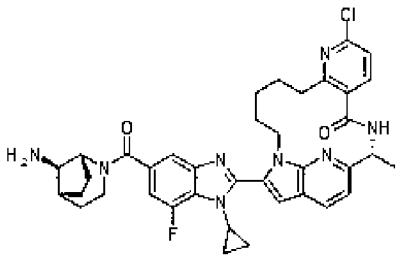
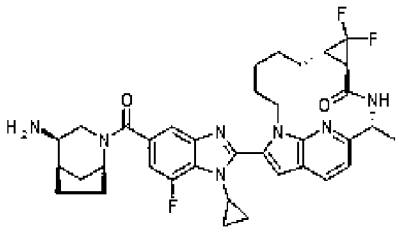
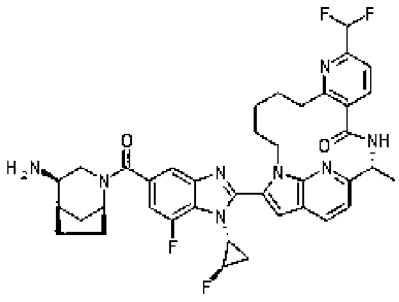
Пример	Структура	Название
759		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-(дифторметокси)бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
760		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-(дифторметокси)бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
761		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-спиро[7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он

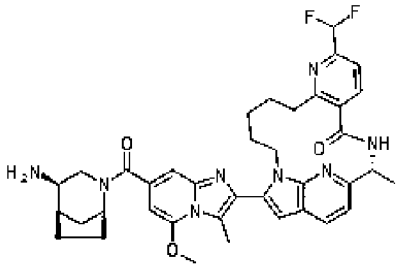
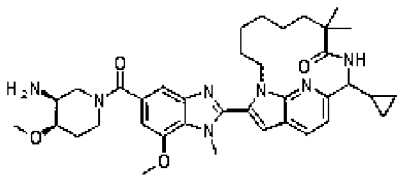
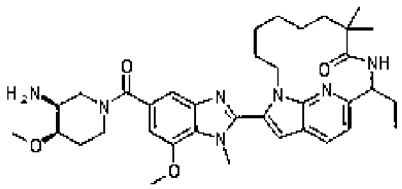
Пример	Структура	Название
762		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-(дифторметокси)-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
763		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-(дифторметокси)-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
764		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-3,3-дидейтерио-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

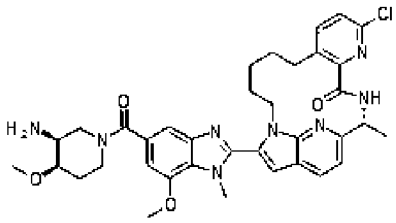
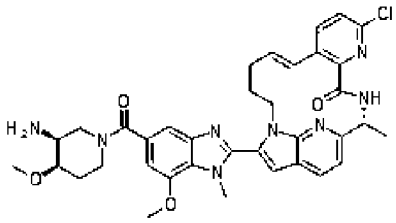
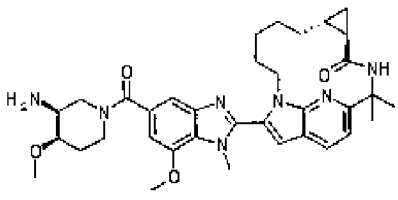
Пример	Структура	Название
765		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-3,3-дидейтерио-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
766		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
767		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

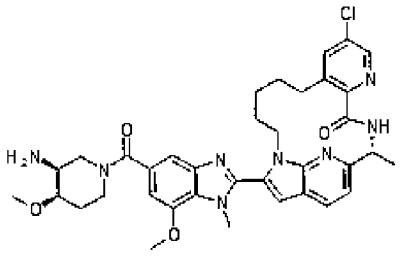
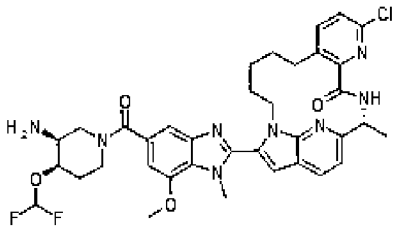
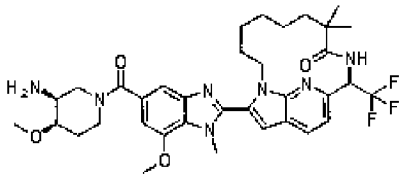
Пример	Структура	Название
768		(2~{R})-17-[7-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-3-циклопропил-5-метокси-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
769		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-7,11,11-трифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
770		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-3,3-дидейтерио-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

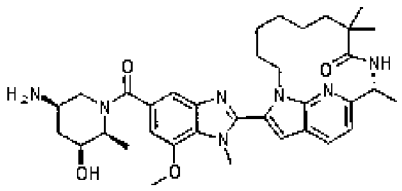
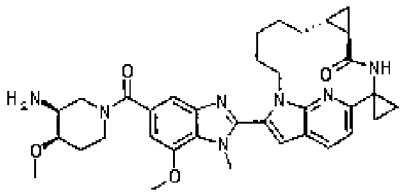
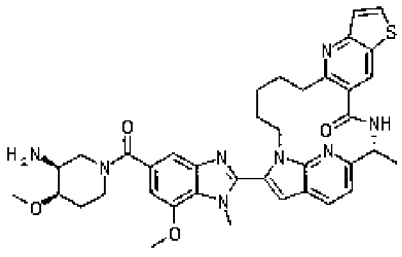
Пример	Структура	Название
771		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,8,11-триметил-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
772		(3~{S},5~{R},8~{S},10~{S},13~{R})-19-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
773		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-спиро[7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он

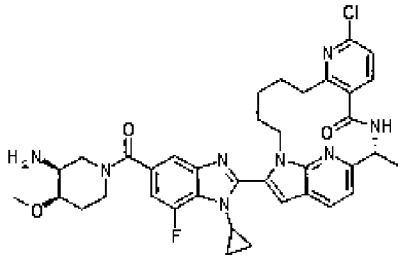
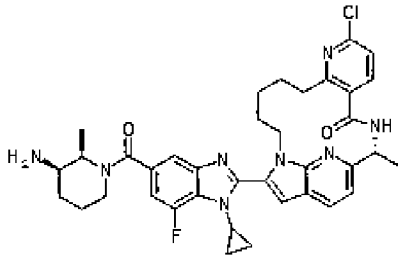
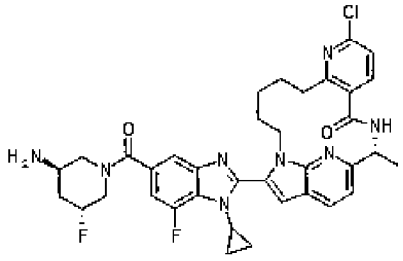
Пример	Структура	Название
774		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},5~{R},8~{R})-8-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
775		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-6,6-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
776		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{R},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-8-(дифторметил)-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

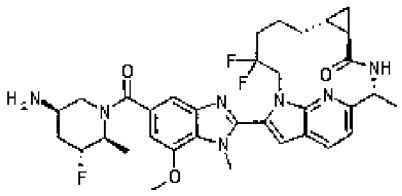
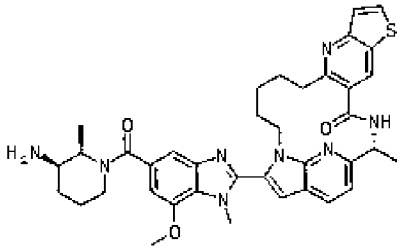
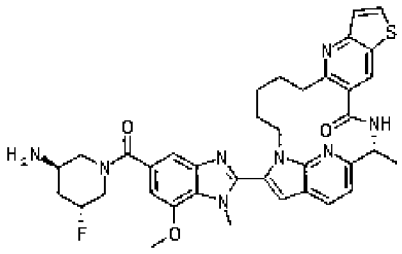
Пример	Структура	Название
777		(2~{R})-17-[7-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-8-(дифторметил)-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
778		17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-циклопропил-8,8-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-9-он
779		17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-этил-8,8-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-9-он

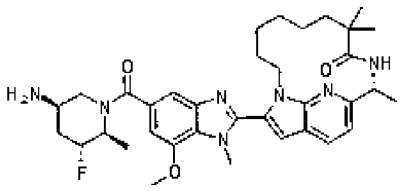
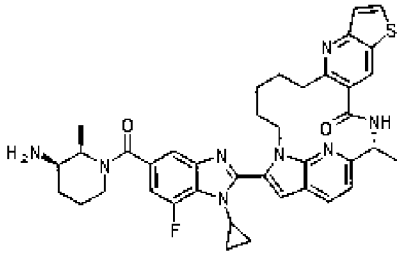
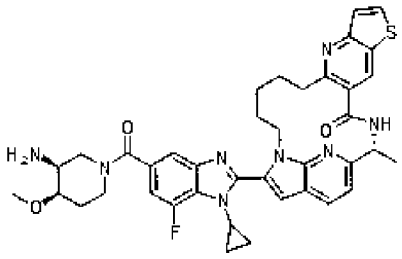
Пример	Структура	Название
780		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-хлор-2-метил-3,6,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
781		(2~{R},11~{E})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-хлор-2-метил-3,6,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,11,17,19,22-октаен-4-он
782		(5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,2-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он

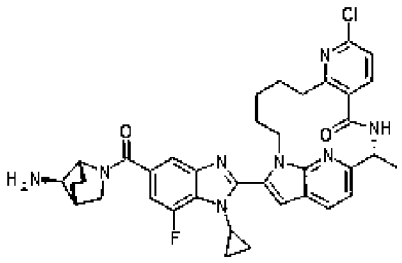
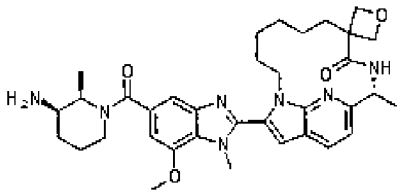
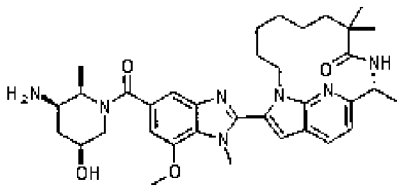
Пример	Структура	Название
783		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,6,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
784		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-хлор-2-метил-3,6,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
785		17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8-диметил-11-(трифторметил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-9-он

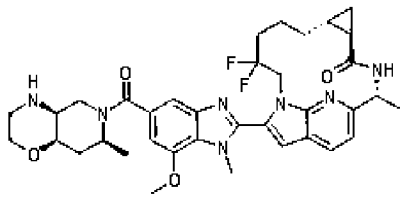
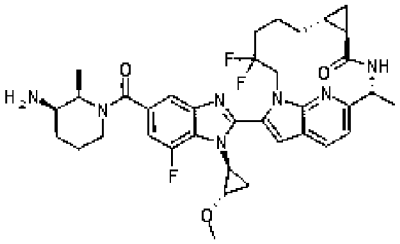
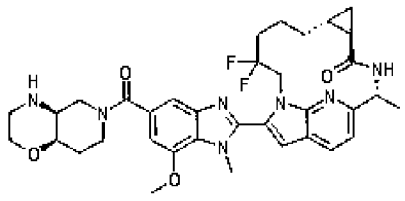
Пример	Структура	Название
786		(11~{R})-17-[5-[(2~{S},3~{S},5~{R})-5-амино-3-гидрокси-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-9-он
787		(5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]спиро[3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-2,1'-циклопропан]-4-он
788		(2~{R})-20-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-тиа-3,12,19,25-тетразапентацикло[17.5.2.0^{5,13}.0^{7,11}.0^{22,26}]гексакоза-1(24),5(13),6,9,11,20,22,25-октаен-4-он

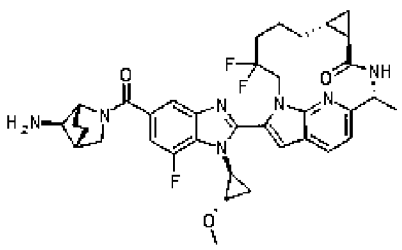
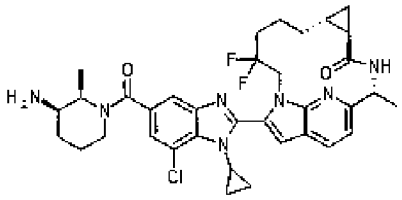
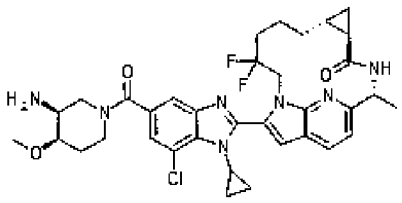
Пример	Структура	Название
789		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
790		(2~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
791		(2~{R})-17-[5-[(3~{R},5~{R})-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

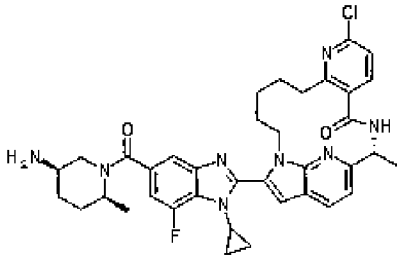
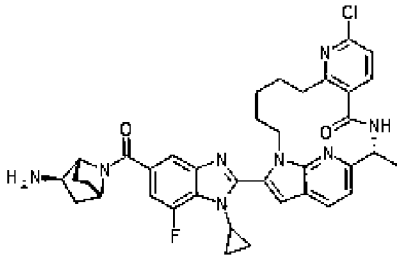
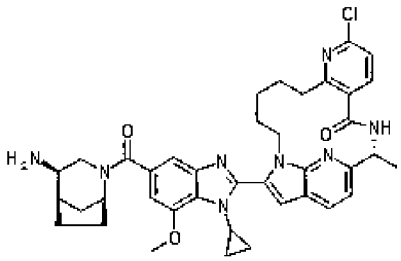
Пример	Структура	Название
792		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{S},3~{R},5~{R})-5-амино-3-фтор-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
793		(2~{R})-20-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-тиа-3,12,19,25-тетразапентацикло[17.5.2.0^{5,13}.0^{7,11}.0^{22,26}]гексакоза-1(24),5(13),6,9,11,20,22,25-октаен-4-он
794		(2~{R})-20-[5-[(3~{R},5~{R})-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-тиа-3,12,19,25-тетразапентацикло[17.5.2.0^{5,13}.0^{7,11}.0^{22,26}]гексакоза-1(24),5(13),6,9,11,20,22,25-октаен-4-он

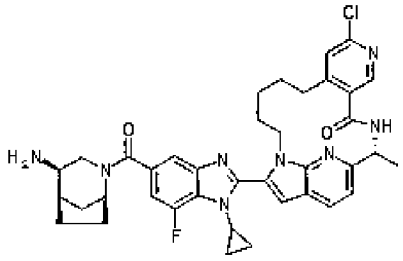
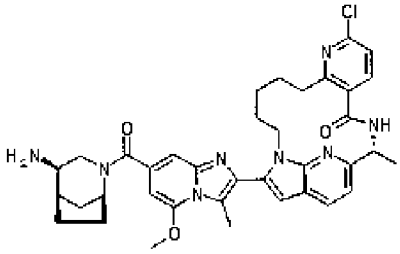
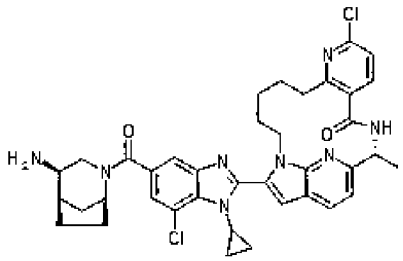
Пример	Структура	Название
795		(11~{R})-17-[5-[(2~{S},3~{R},5~{R})-5-амино-3-фтор-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-9-он
796		(2~{R})-20-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-тиа-3,12,19,25-тетразапентацикло[17.5.2.0^{5,13}.0^{7,11}.0^{22,26}]гексакоза-1(24),5(13),6,9,11,20,22,25-октаен-4-он
797		(2~{R})-20-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-тиа-3,12,19,25-тетразапентацикло[17.5.2.0^{5,13}.0^{7,11}.0^{22,26}]гексакоза-1(24),5(13),6,9,11,20,22,25-октаен-4-он

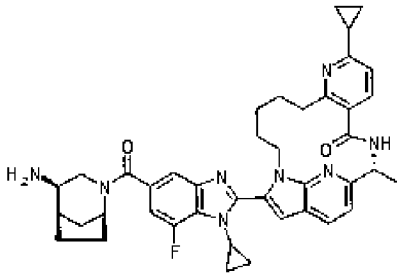
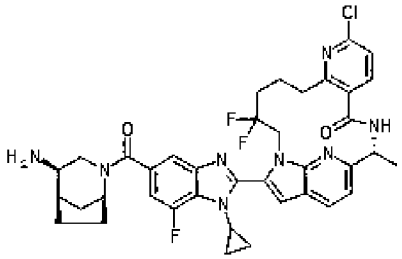
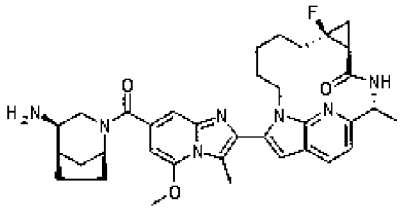
Пример	Структура	Название
798		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
799		(11~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-8,3'-оксетан]-9-он
800		(11~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R},5~{S})-3-амино-5-гидрокси-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12,14,16,18-тетраен-9-он

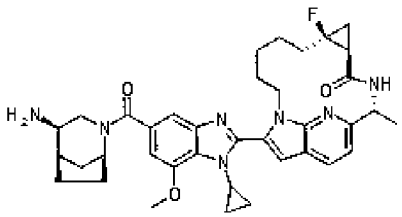
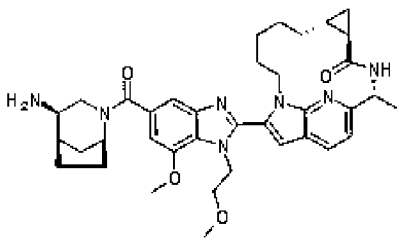
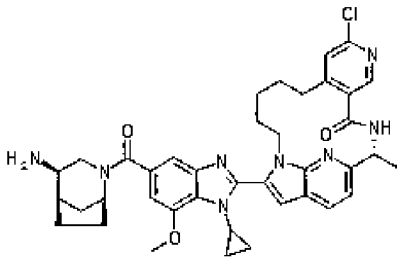
Пример	Структура	Название
801		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(4~{a}~{S},7~{S},8~{a}~{R})-7-метил-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
802		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{S})-2-метоксициклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
803		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(4~{a}~{S},8~{a}~{R})-2,3,4,4~{a},5,7,8,8~{a}-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазин-6-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он

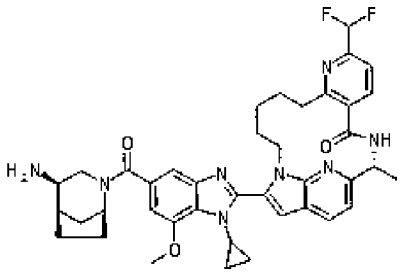
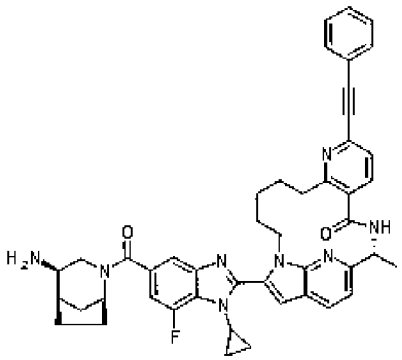
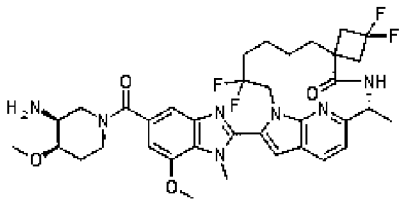
Пример	Структура	Название
804		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{S})-2-метоксициклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
805		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-хлор-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
806		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-хлор-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он

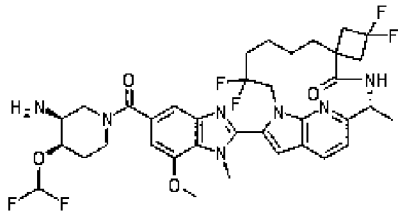
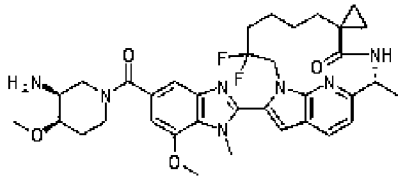
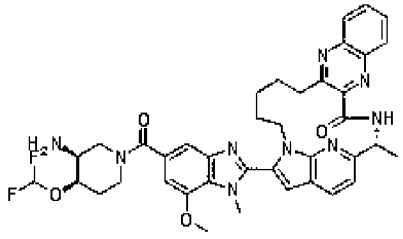
Пример	Структура	Название
807		(2~{R})-17-[5-[(2~{S},5~{R})-5-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
808		(2~{R})-17-[5-[(1~{R},2~{R},4~{S})-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
809		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

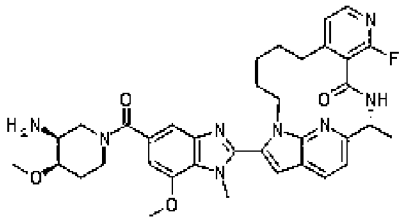
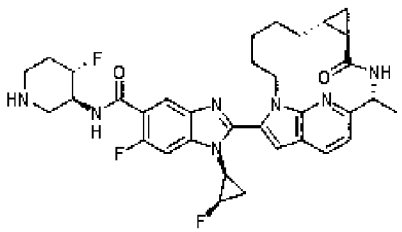
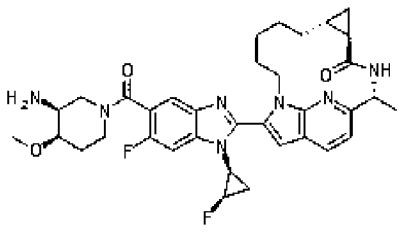
Пример	Структура	Название
810		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
811		(2~{R})-17-[7-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
812		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-хлор-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

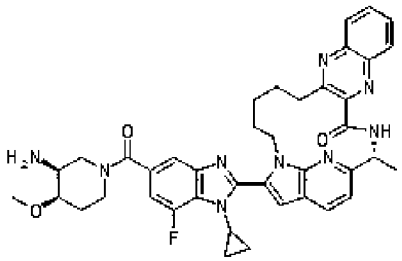
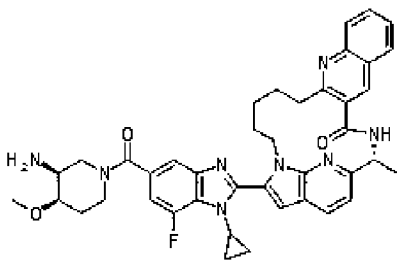
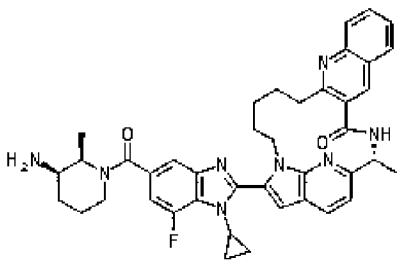
Пример	Структура	Название
813		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-циклопропил-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
814		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-14,14-дифтор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
815		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[7-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он

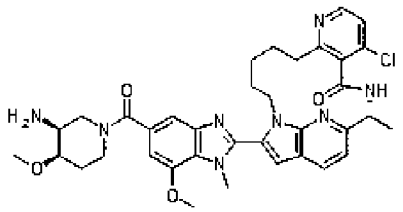
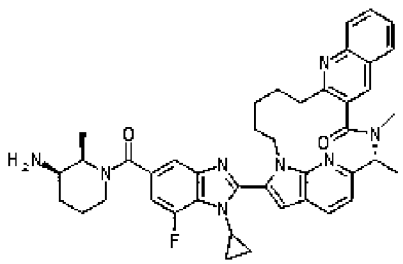
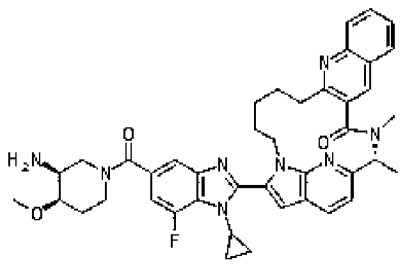
Пример	Структура	Название
816		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
817		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
818		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

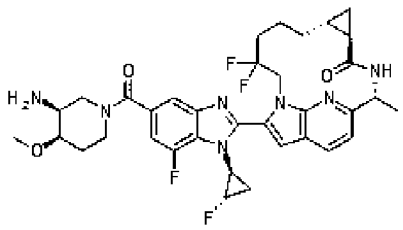
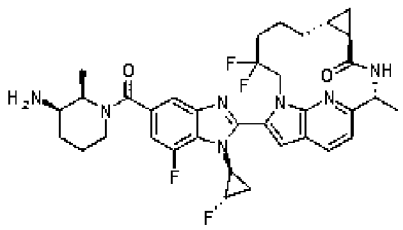
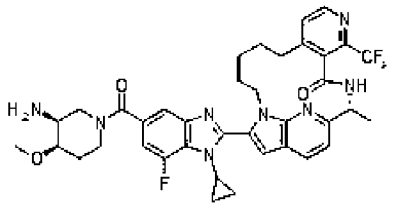
Пример	Структура	Название
819		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-(дифторметил)-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
820		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(2-фенилэтинил)-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
821		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-1',1',3,3-тетрафтор-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,3'-циклобутан]-9-он

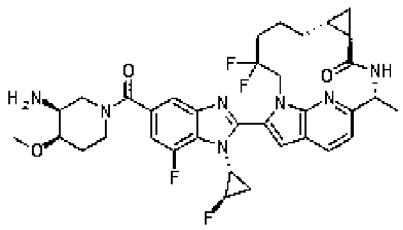
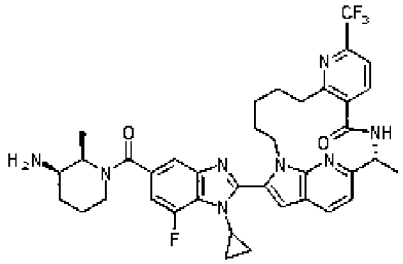
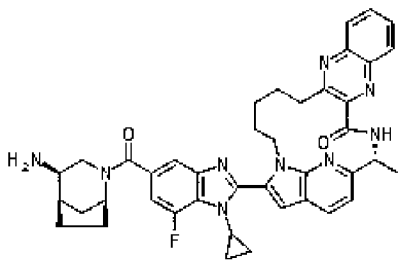
Пример	Структура	Название
822		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-1',1',3,3-тетрафтор-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,3'-циклобутан]-9-он
823		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
824		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,13,20,26-пентазапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5,7(12),8,10,13,21,23(27),24-нонаен-4-он

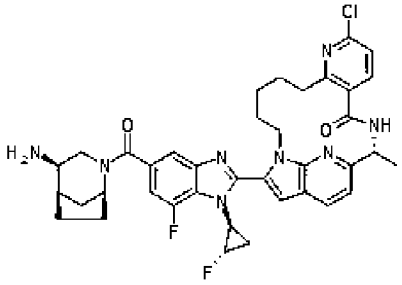
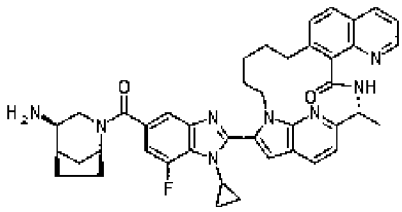
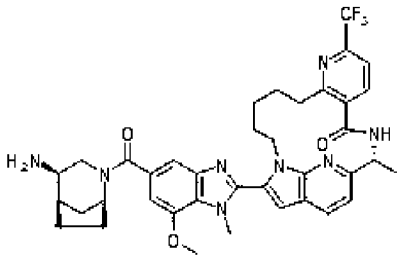
Пример	Структура	Название
825		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5,7,9,17,19,22-гептаен-4-он
826		6-фтор-1-[(1~{S},2~{R})-2-фторциклопропил]-~{N}-[(3~{S},4~{S})-4-фтор-3-пиперидил]-2-[(2~{R},5~{R},7~{R})-2-метил-4-оксо-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-14-ил]бензимидазол-5-карбоксамид
827		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-6-фтор-1-[(1~{S},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

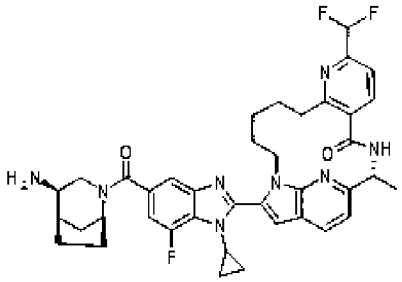
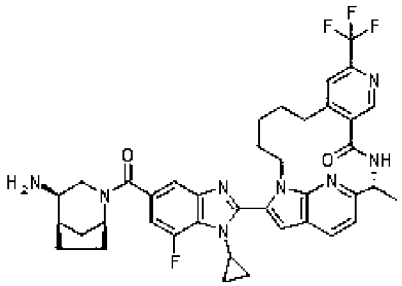
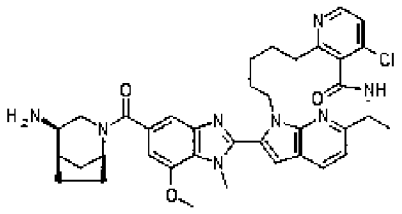
Пример	Структура	Название
828		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,13,20,26-пентазапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
829		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
830		(2~{R})-21-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он

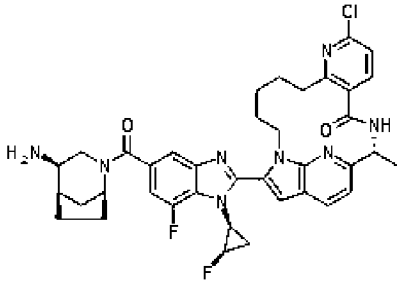
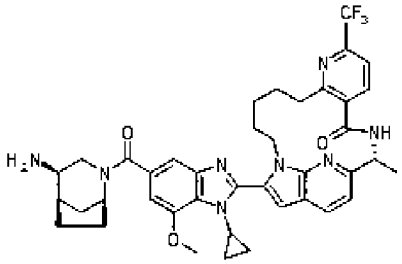
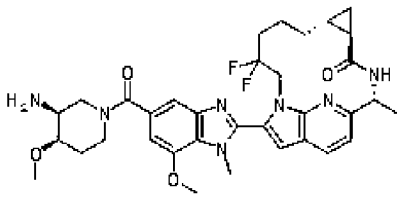
Пример	Структура	Название
831		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
832		(2~{R})-21-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2,3-диметил-3,13,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
833		(2~{R})-21-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2,3-диметил-3,13,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он

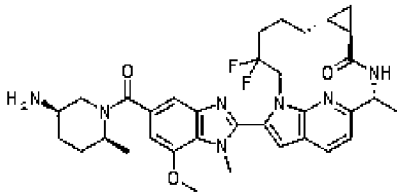
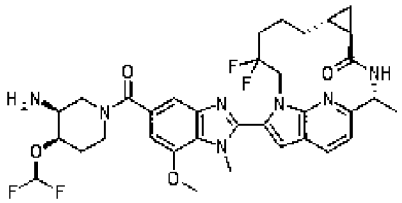
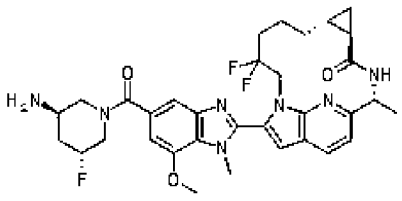
Пример	Структура	Название
834		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{S})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
835		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{S})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
836		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-6-(трифторметил)-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

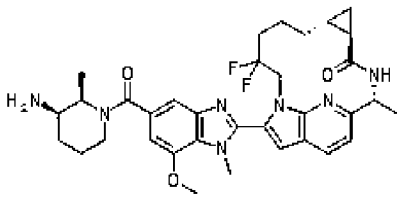
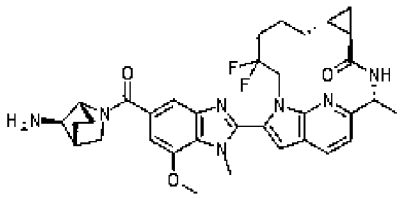
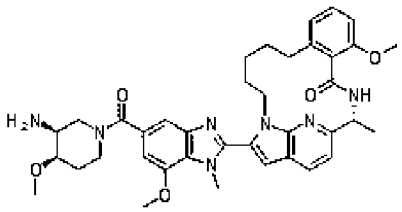
Пример	Структура	Название
837		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{R},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
838		(2~{R})-17-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(трифторметил)-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
839		(2~{R})-21-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,13,20,26-пентазапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,21,23(27),24-нонаен-4-он

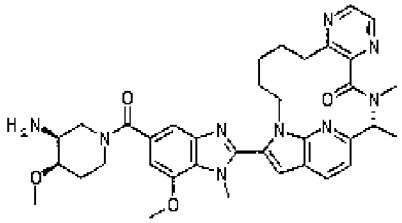
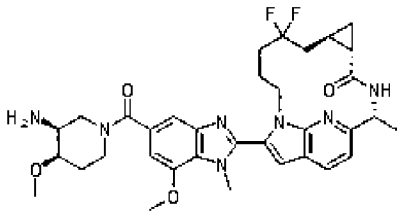
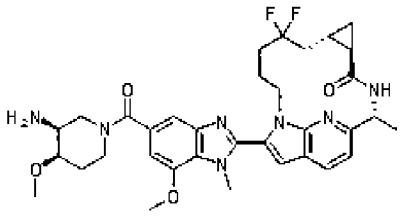
Пример	Структура	Название
840		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{S})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
841		(2~{R})-21-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,7,20,26-тетразапентацикло[18.5.2.0^{5,14}.0^{6,11}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),5(14),6(11),7,9,12,21,23(27),24-нонаен-4-он
842		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(трифторметил)-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

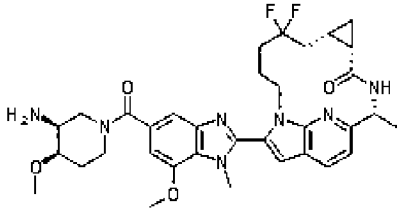
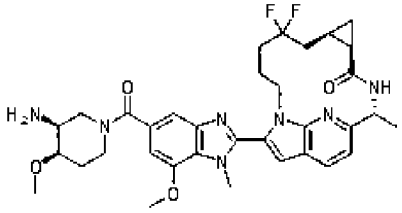
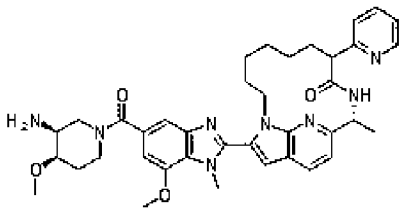
Пример	Структура	Название
843		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-(дифторметил)-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
844		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(трифторметил)-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
845		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

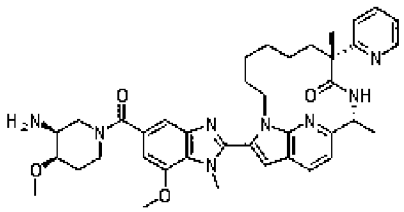
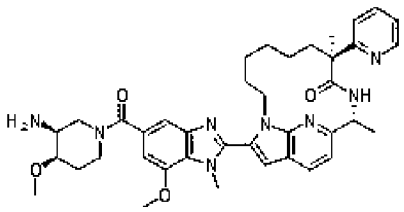
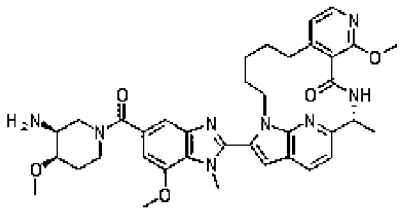
Пример	Структура	Название
846		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{S},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
847		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(трифторметил)-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
848		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

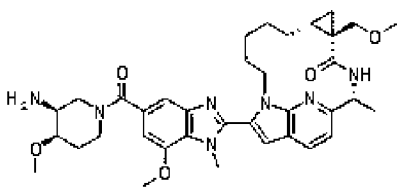
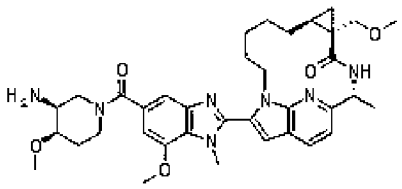
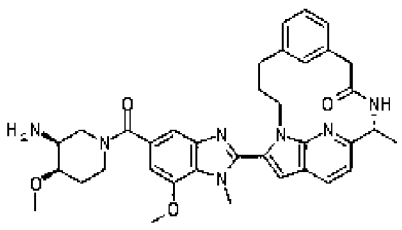
Пример	Структура	Название
849		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{S},5~{R})-5-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
850		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-(дифторметокси)пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
851		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{R},5~{R})-3-амино-5-фтор-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

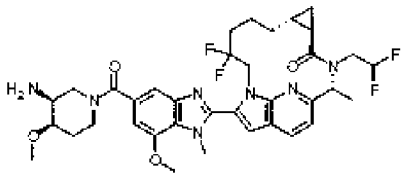
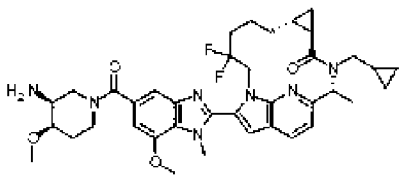
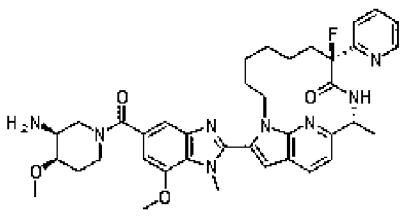
Пример	Структура	Название
852		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(2~{R},3~{R})-3-амино-2-метил-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
853		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{R},4~{R},7~{R})-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
854		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-метокси-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

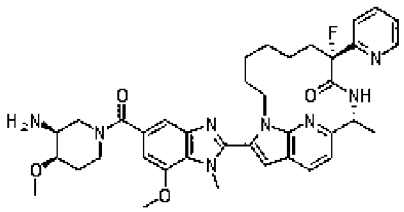
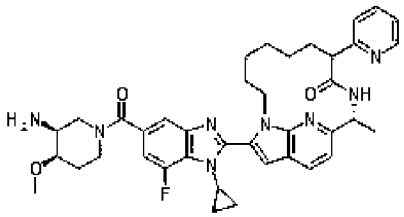
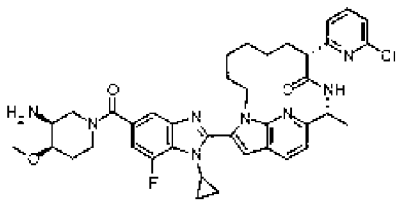
Пример	Структура	Название
855		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,3-диметил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
856		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
857		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

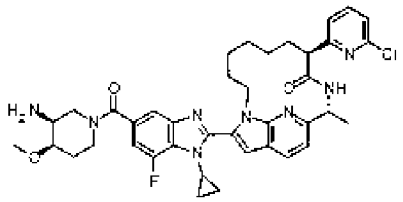
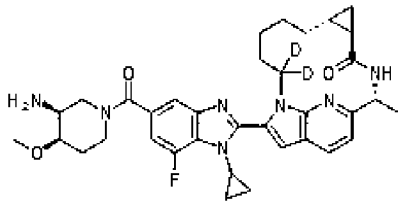
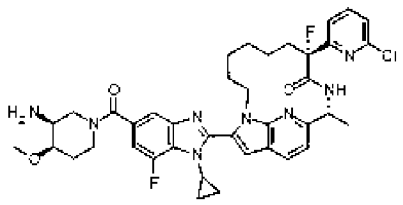
Пример	Структура	Название
858		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
859		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-9,9-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
860		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

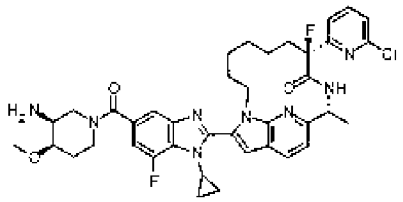
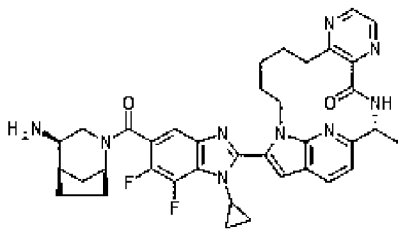
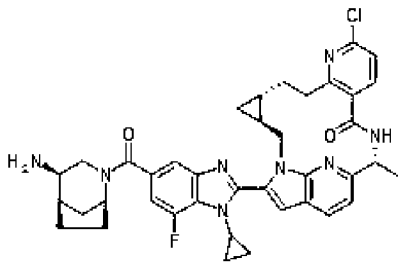
Пример	Структура	Название
861		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
862		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,11-диметил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
863		(2~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-метокси-2-метил-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

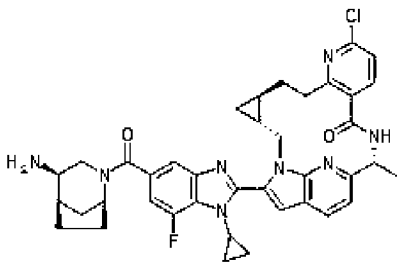
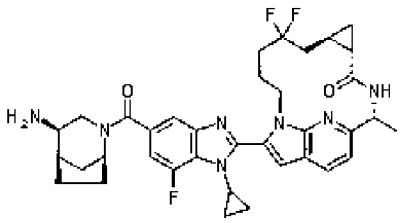
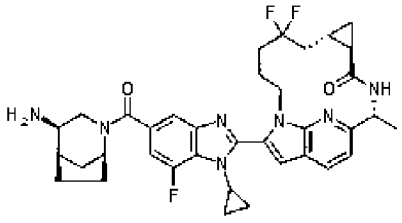
Пример	Структура	Название
864		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-5-(метоксиметил)-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
865		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-5-(метоксиметил)-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
866		(13~{R})-19-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-13-метил-1,12,21-триазатетрацикло[12.5.2.1^{5,9}.0^{17,20}]докоза-5,7,9(22),14(21),15,17(20),18-гептаен-11-он

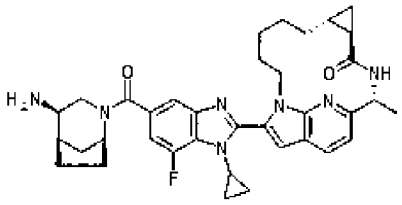
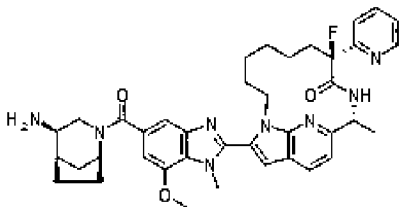
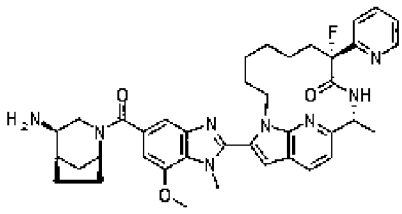
Пример	Структура	Название
867		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3-(2,2-дифторэтил)-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
868		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3-(циклопропилметил)-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
869		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

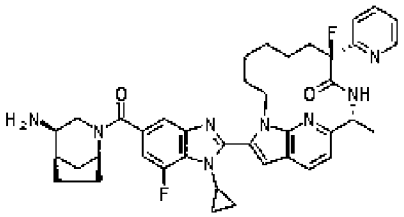
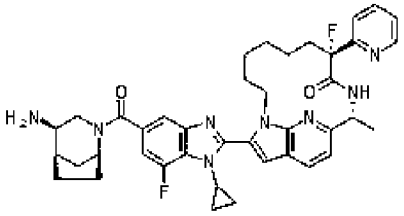
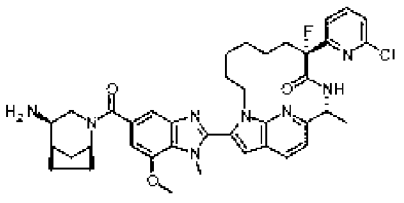
Пример	Структура	Название
870		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
871		(11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
872		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-(6-хлор-2-пиридил)-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

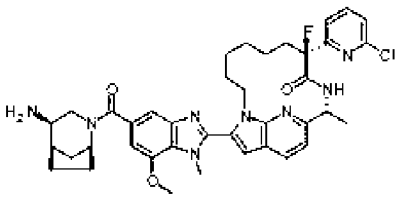
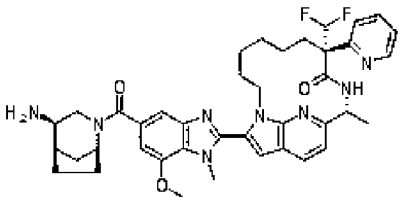
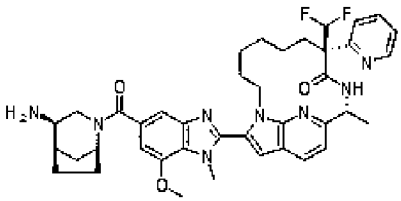
Пример	Структура	Название
873		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-(6-хлор-2-пиридил)-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
874		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-12,12-дидейтерио-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
875		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-(6-хлор-2-пиридил)-8-фтор-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

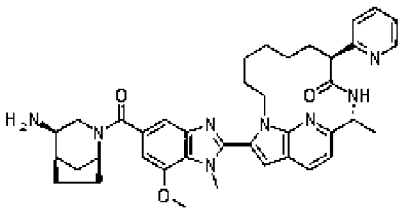
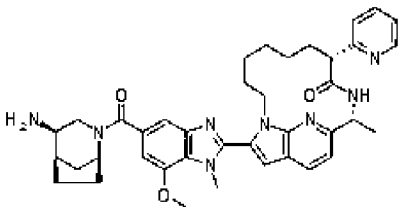
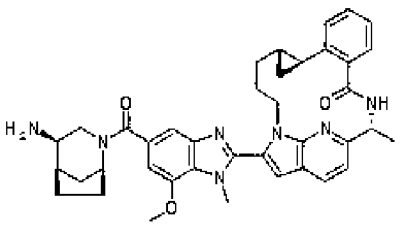
Пример	Структура	Название
876		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(3~{S},4~{R})-3-амино-4-метокси-пиперидин-1-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-(6-хлор-2-пиридил)-8-фтор-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
877		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-6,7-дифтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,6,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
878		(3~{S},5~{S},16~{R})-22-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-10-хлор-16-метил-1,9,15,24-тетразапентацикло[15.5.2.0^{3,5}.0^{8,13}.0^{20,23}]тетракоза-8(13),9,11,17(24),18,20(23),21-гептаен-14-он

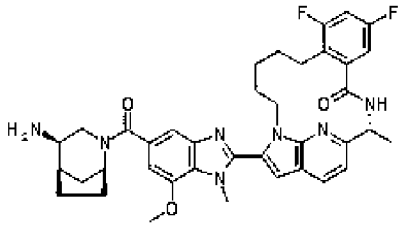
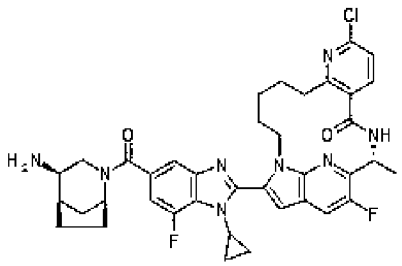
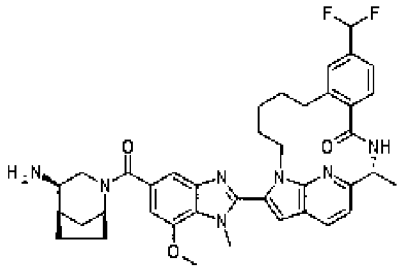
Пример	Структура	Название
879		(3~{R},5~{R},16~{R})-22-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-10-хлор-16-метил-1,9,15,24-тетразапентацикло[15.5.2.0^{3,5}.0^{8,13}.0^{20,23}]тетракоза-8(13),9,11,17(24),18,20(23),21-гептаен-14-он
880		(2~{R},5~{S},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-9,9-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
881		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-9,9-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

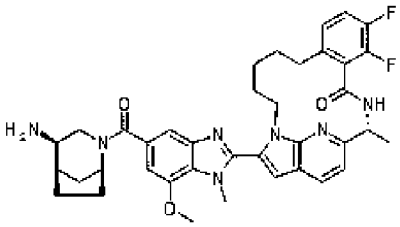
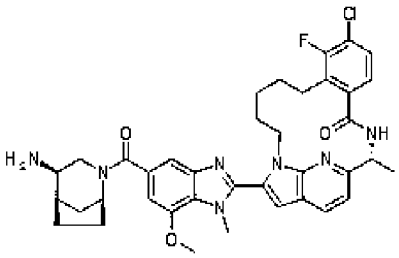
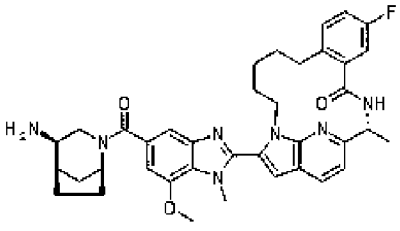
Пример	Структура	Название
882		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
883		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
884		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

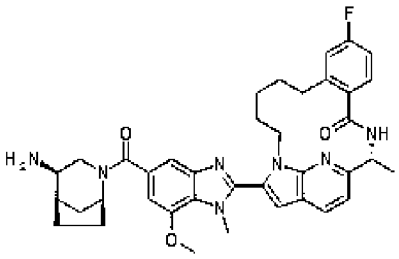
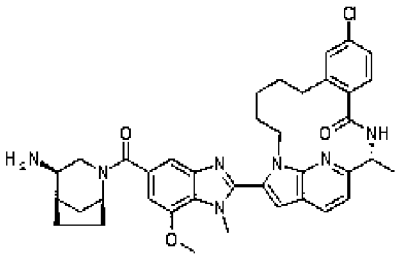
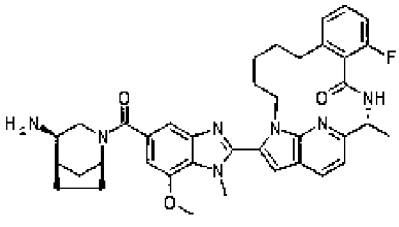
Пример	Структура	Название
885		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
886		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
887		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-(6-хлор-2-пиридил)-8-фтор-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

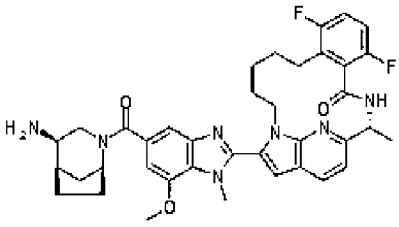
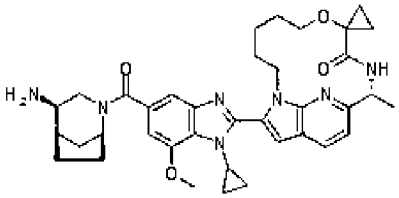
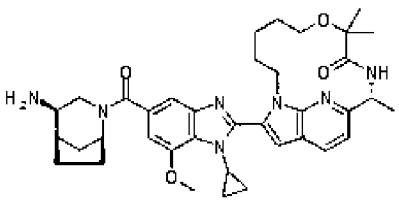
Пример	Структура	Название
888		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-(6-хлор-2-пиридил)-8-фтор-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
889		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-(дифторметил)-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
890		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-(дифторметил)-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

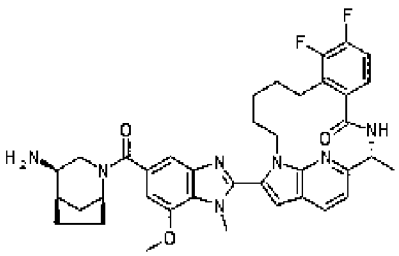
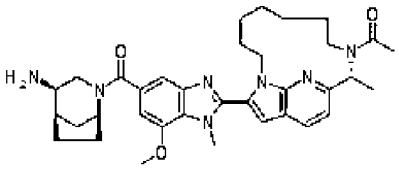
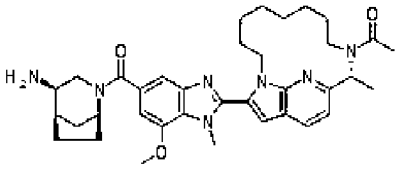
Пример	Структура	Название
891		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
892		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
893		(5~{S},7~{S},16~{R})-22-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-16-метил-1,15,24-триазапентацикло[15.5.2.0^{5,7}.0^{8,13}.0^{20,23}]тетракоза-8(13),9,11,17(24),18,20(23),21-гептаен-14-он

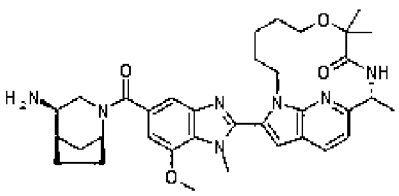
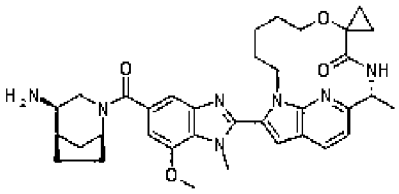
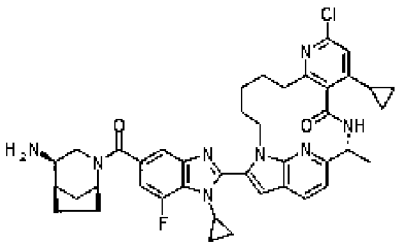
Пример	Структура	Название
894		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,9-дифтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
895		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-21-фтор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
896		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-(дифторметил)-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

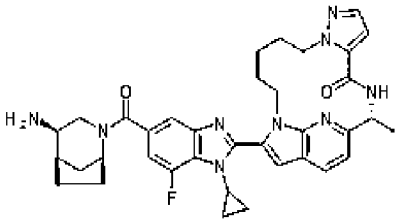
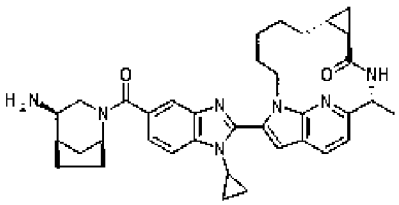
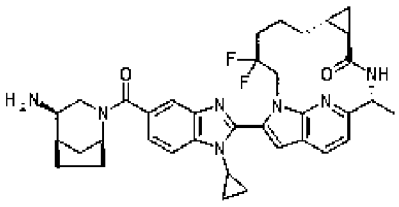
Пример	Структура	Название
897		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,7-дифтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
898		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-9-фтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
899		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

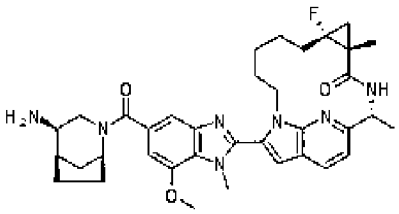
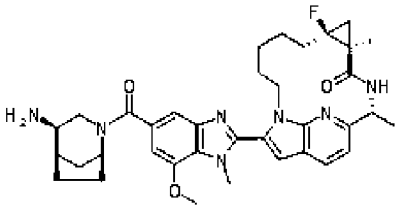
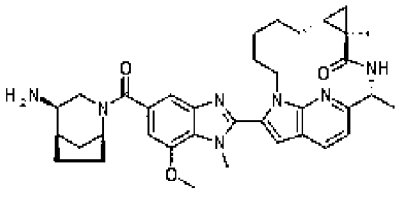
Пример	Структура	Название
900		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
901		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
902		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6-фтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

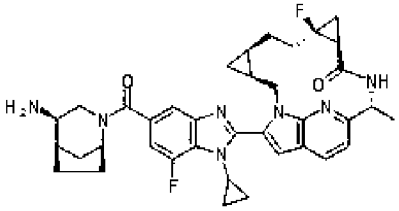
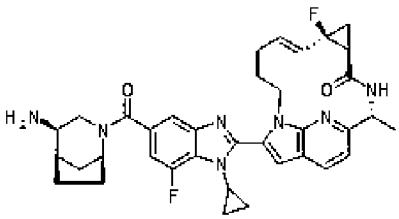
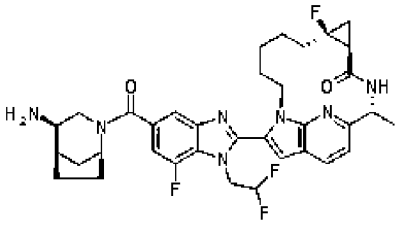
Пример	Структура	Название
903		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,9-дифтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
904		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
905		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

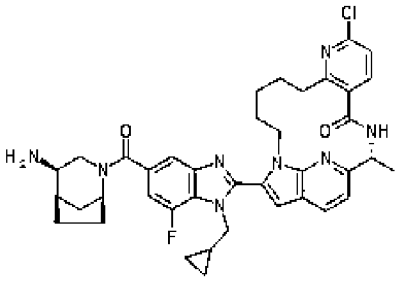
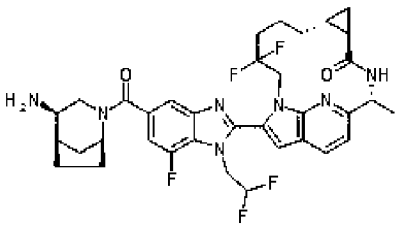
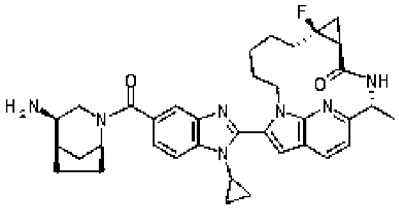
Пример	Структура	Название
906		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,9-дифтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
907		1-[(10~{R})-16-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10-метил-1,9,18-триазатрицикло[9.5.2.0^{14,17}]октадека-11(18),12,14(17),15-тетраен-9-ил]этанон
908		1-[(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-10-ил]этанон

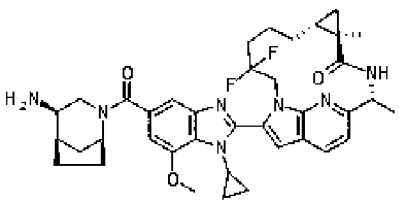
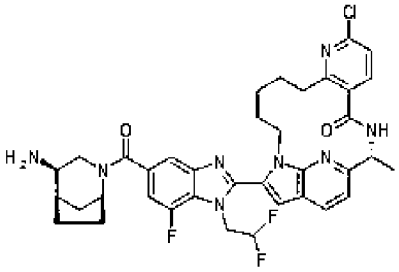
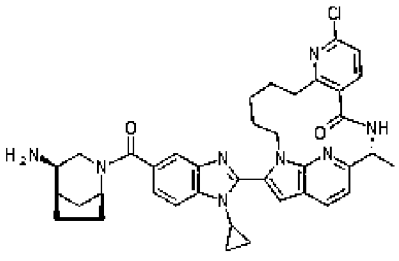
Пример	Структура	Название
909		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8,8,11-триметил-7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
910		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-11-метил-спиро[7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
911		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-6-циклопропил-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

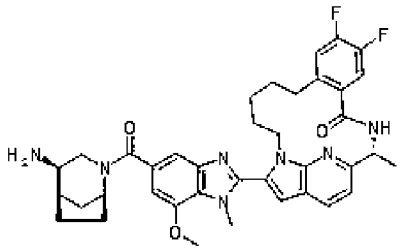
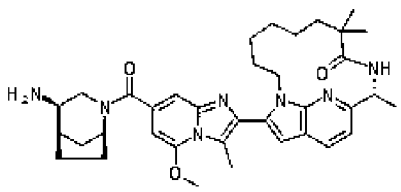
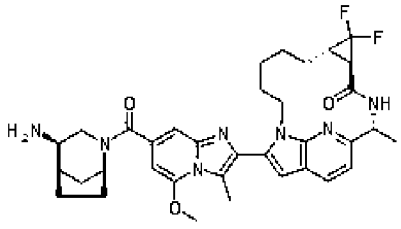
Пример	Структура	Название
912		(2~{R})-16-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,8,9,15,21-пентазатетрацикло[13.5.2.0^{5,9}.0^{18,22}]докоза-1(21),5,7,16,18(22),19-гексаен-4-он
913		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
914		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

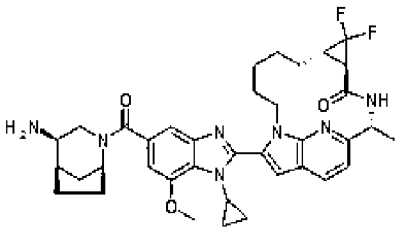
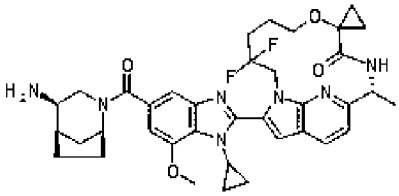
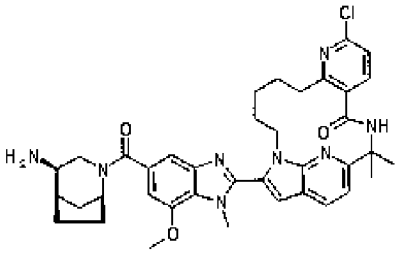
Пример	Структура	Название
915		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
916		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
917		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

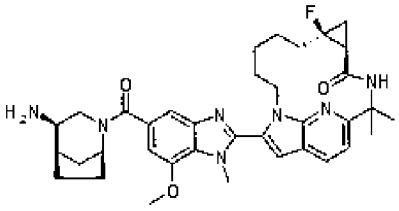
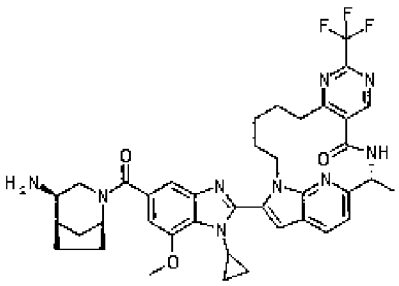
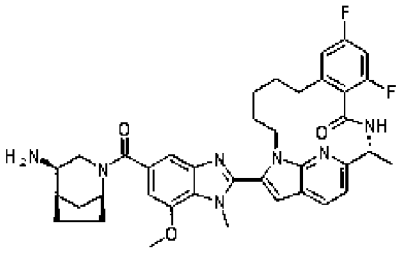
Пример	Структура	Название
918		(3~{S},5~{R},8~{S},10~{S},13~{R})-19-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-13-метил-1,12,21-триазапентацикло[12.5.2.0^{3,5}.0^{8,10}.0^{17,20}]генэйкоза-14(21),15,17(20),18-тетраен-11-он
919		(2~{R},5~{S},7~{R},8~{E})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),8,14,16(20),17-пентаен-4-он
920		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

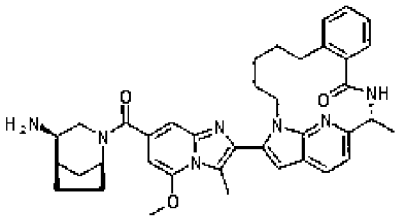
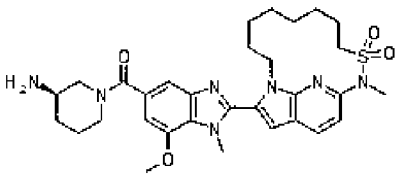
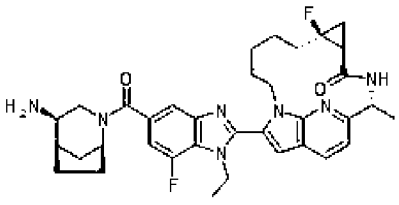
Пример	Структура	Название
921		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-(циклопропилметил)-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
922		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
923		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

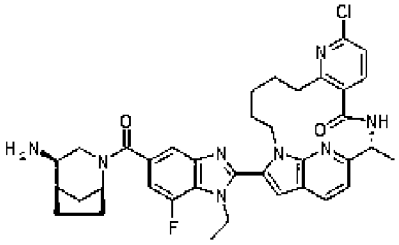
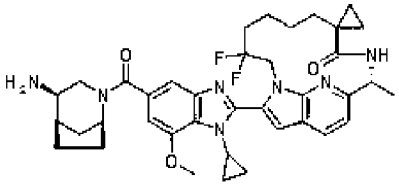
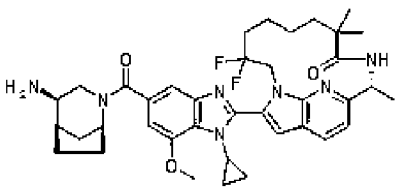
Пример	Структура	Название
924		(2~{R},5~{R},7~{R})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-11,11-дифтор-2,5-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
925		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-(2,2-дифторэтил)-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
926		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

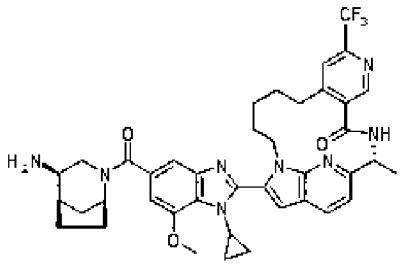
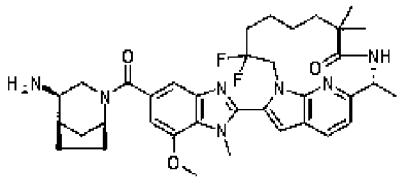
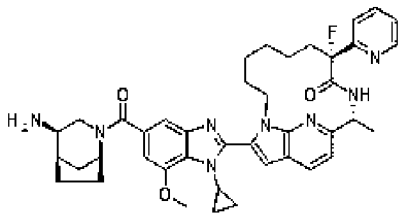
Пример	Структура	Название
927		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7,8-дифтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
928		(11~{R})-17-[7-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
929		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[7-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-6,6-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

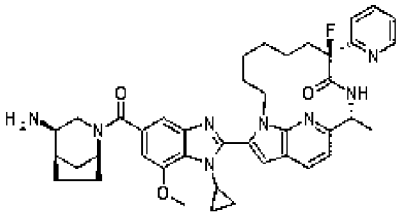
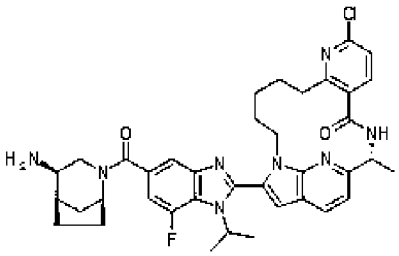
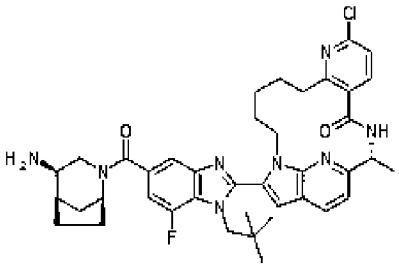
Пример	Структура	Название
930		(2~{R},5~{R},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-6,6-дифтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
931		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-спиро[7-окса-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
932		17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2,2-диметил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

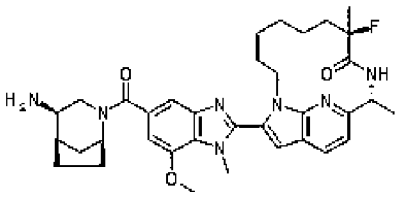
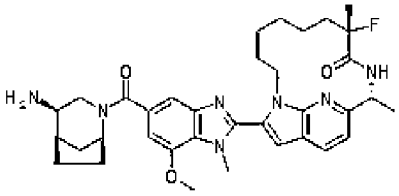
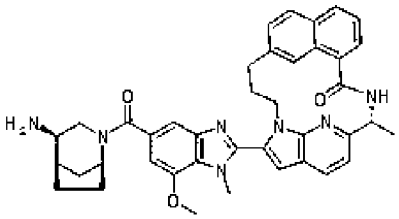
Пример	Структура	Название
933		(5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2,2-диметил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(18),14,16,19-тетраен-4-он
934		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(трифторметил)-3,7,9,16,22-пентазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
935		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-6,8-дифтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он

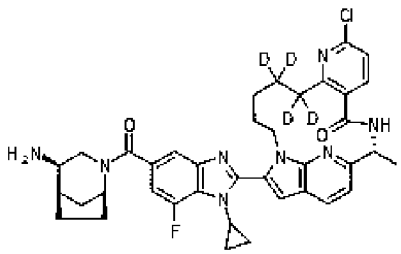
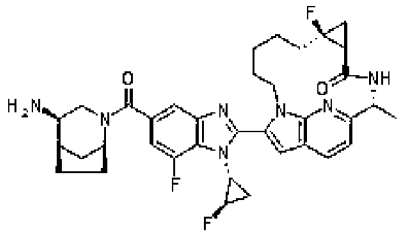
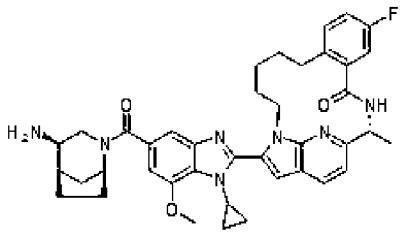
Пример	Структура	Название
936		(2~{R})-17-[7-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-5-метокси-3-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
937		[(3~{R})-3-амино-1-пиперидил]-[7-метокси-1-метил-2-(11-метил-10,10-диоксо-10$l^{6}-тиа-1,11,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-17-ил)бензимидазол-5-ил]метанон
938		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-этил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он

Пример	Структура	Название
939		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-этил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
940		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-11-метил-спиро[1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-8,1'-циклопропан]-9-он
941		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

Пример	Структура	Название
942		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-2-метил-8-(трифторметил)-3,7,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
943		(11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-3,3-дифтор-8,8,11-триметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
944		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он

Пример	Структура	Название
945		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-11-метил-8-(2-пиридил)-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
946		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-изопропил-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
947		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-(2,2-диметилпропил)-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

Пример	Структура	Название
948		(8~{R},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-8,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
949		(8~{S},11~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-8-фтор-8,11-диметил-1,10,19-триазатрицикло[10.5.2.0^{15,18}]нонадека-12(19),13,15(18),16-тетраен-9-он
950		(4~{R})-10-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-4-метил-3,6,11-триазапентацикло[13.6.2.2^{5,8}.0^{7,11}.0^{18,22}]пентакоза-1(22),5,7,9,15(23),16,18,20,24-нонаен-2-он

Пример	Структура	Название
951		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-фтор-бензимидазол-2-ил]-8-хлор-11,11,12,12-тетрадейтерио-2-метил-3,9,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он
952		(2~{R},5~{S},7~{S})-14-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-фтор-1-[(1~{R},2~{R})-2-фторциклопропил]бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,13,19-триазатетрацикло[11.5.2.0^{5,7}.0^{16,20}]эйкоза-1(19),14,16(20),17-тетраен-4-он
953		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-1-циклопропил-7-метокси-бензимидазол-2-ил]-7-фтор-2-метил-3,16,22-триазатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(22),5(10),6,8,17,19(23),20-гептаен-4-он

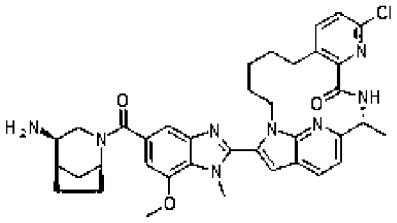
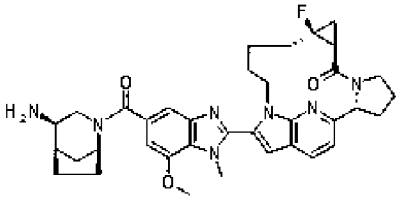
Пример	Структура	Название
954		(2~{R})-17-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-7-хлор-2-метил-3,6,16,22-тетразатетрацикло[14.5.2.0^{5,10}.0^{19,23}]трикоза-1(21),5(10),6,8,17,19,22-гептаен-4-он
955		(2~{R},8~{S},10~{S})-16-[5-[(1~{S},4~{R},5~{R})-4-амино-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбонил]-7-метокси-1-метил-бензимидазол-2-ил]-10-фтор-6,15,21-триазапентацикло[13.5.2.0^{2,6}.0^{8,10}.0^{18,22}]докоза-1(21),16,18(22),19-тетраен-7-он

Таблица 2

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
1	I-107a	L27	A1.01	24
2	I-107a	L27	A1.01	24
3	I-107a	L27	A1.01	24
4	I-107a	L27	A1.01	24
5	I-102	L4a	A1.11	8
6	I-107d	L48	A13	25
7	I-102	L39a	A13	27
8	I-100	L11	A2	2
9	I-100	L11	A2	2

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
10	I-102	L10	A2	29
11	I-102	L10	A2	29
12	I-107a	L27	A2	24
13	I-102	L4a	A3	8
14	I-102	L4a	A5a	8
15	I-102	L4a	A6	8
16	I-102	L4a	A1.01	8
17	I-102	L6b	A1.01	8
18	I-102	L6a	A1.01	8
19	I-102	L6a	A1.15	8
20	I-102	L4a	A2	8
21	I-102	L6a	A2	8
22	I-102	L6b	A2	8
23	I-107f	гекс-5-ен-1-сульфонилхлорид	A2	34
24	I-107a	2-винилбензойная кислота	A2	25
25	I-13a	8-бромокт-1-ин	A1.01	35
26	I-136b	L1a	A1.01	31
27	I-136b	L4a	A1.01	31
28	I-102	L28a	A1.01	8
29	I-102	L28b	A1.01	8
30	I-102	L29	A1.01	8
31	I-102	L28a	A1.15	8
32	I-100	L7a	A2	1
33	I-100	L7b	A2	1
34	I-100	L7c	A2	1
35	I-100	L7d	A2	1
36	I-100	L7e	A2	1
37	I-102	L9a	A2	8
38	I-102	L8a	A2	8
39	I-102	L28a	A2	8
40	I-102	L28b	A2	8
41	I-102	L29	A2	8
42	I-102	L28a	A3	8
43	I-102	L28a	A1.03	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
44	I-102	L28a	A8	8
45	I-118	холостая проба	A1.01	16
46	I-108	холостая проба	A1.01	15
47	I-120	холостая проба	A1.01	16
48	I-109	холостая проба	A2	15
49	I-109	холостая проба	A1.01	15
50	I-8a	трет-бутил N-(6-бромгексил)карбамат	A1.01	18
51	I-110a	холостая проба	A1.01	15
52	I-111	холостая проба	A1.01	15
53	I-122	холостая проба	A1.01	16
54	I-123	холостая проба	A1.01	16
55	I-110b	холостая проба	A1.01	15
56	I-113	холостая проба	A1.01	15
57	I-112	холостая проба	A1.01	15
58	I-102	L4b	A1.01	8
59	I-102	L4a	A1.02	8
60	I-102	L4a	A1.03	8
61	I-102	L4b	A1.03	8
62	I-102	L4d	A1.03	8
63	I-102	L4a	A1.04	8
64	I-102	L4a	A1.05	8
65	I-102	L4a	A1.06	8
66	I-102	L4a	A1.06	26
67	I-102	L4a	A1.07	8
68	I-102	L4a	A1.08	8
69	I-102	L4a	A1.09	8
70	I-102	L4a	A1.10	8
71	I-102	L4a	A1.13	8
72	I-102	L4d	A1.14	8
73	I-102	L4a	A1.14	8
74	I-102	L4d	A1.15	8
75	I-102	L4a	A1.15	8
76	I-102	L4b	A1.15	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
77	I-102	L4d	A1.22	8
78	I-102	L4a	A1.22	8
79	I-102	L4a	A1.28	11
80	I-102	L4a	A1.29	8
81	I-102	L4a	A1.28	11
82	I-102	L4a	A10	8
83	I-126	холостая проба	A2	17
84	I-115	холостая проба	A2	16
85	I-125	холостая проба	A2	17
86	I-127	холостая проба	A2	17
87	I-116	холостая проба	A2	16
88	I-114	холостая проба	A2	16
89	I-117	холостая проба	A2	16
90	I-118	холостая проба	A2	16
91	I-108	холостая проба	A2	15
92	I-124	холостая проба	A2	16
93	I-119	холостая проба	A2	16
94	I-120	холостая проба	A2	16
95	I-121	холостая проба	A2	16
96	I-8a	трет-бутил N-(6-бромгексил)карбамат	A2	18
97	I-110a	холостая проба	A2	15
98	I-111	холостая проба	A2	15
99	I-122	холостая проба	A2	16
100	I-123	холостая проба	A2	16
101	I-110b	холостая проба	A2	15
102	I-102	L4b	A2	8
103	I-102	L4a	A5b	8
104	I-102	L4a	A5c	8
105	I-102	L4a	A9	8
106	I-100	L4b	A1.01	1
107	I-8a	L1c	A1.01	12
108	I-8a	L2a	A1.01	12
109	I-8a	L3a	A1.01	12

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
110	I-102	L5a	A1.01	8
111	I-102	L5b	A1.01	8
112	I-102	L5c	A1.01	14
113	I-104a	L5c	A1.01	14
114	I-102	L47	A1.01	8
115	I-102	L45a	A1.01	28
116	I-102	L45a	A1.01	28
117	I-104c	L4a	A1.01	8
118	I-102	L43	A1.01	27
119	I-102	L44a	A1.01	27
120	I-107g	окт-7-еновая кислота	A2	4
121	I-100	L4a	A2	1
122	I-100	L5a	A2	1
123	I-107g	гепт-6-еновая кислота	A2	4
124	I-100	L5b	A2	1
125	I-8a	L1a	A2	12
126	I-100	L4b	A2	1
127	I-3	L25	A2	5
128	I-8a	L1d	A2	12
129	I-8b	L1a	A2	12
130	I-8a	L1c	A2	12
131	I-8a	L1b	A2	12
132	I-8a	L2a	A2	12
133	I-8a	L3a	A2	12
134	I-8a	L1a	A2	13
135	I-8a	L1a	A2	12
136	I-102	L5a	A2	8
137	I-102	L5b	A2	8
138	I-102	L5c	A2	14
139	I-102	L47	A2	8
140	I-102	L46	A1.01	8
141	I-102	L46	A2	8
142	I-102	L45a	A2	28
143	I-102	L45a	A2	28

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
144	I-102	L43	A2	27
145	I-102	L44a	A2	27
146	I-100	L26b	A1.01	6
147	I-100	L12	A1.01	1
148	I-104a	L4a	A1.01	8
149	I-102	L19b	A1.01	8
150	I-102	L19a	A1.01	8
151	I-102	L20a	A1.01	8
152	I-102	L20a	A2	8
153	I-102	L21	A1.01	10
154	I-102	L21	A1.01	10
155	I-104a	L4d	A1.01	8
156	I-104a	L6a	A1.01	8
157	I-102	L20b	A1.01	10
158	I-102	L20b	A1.01	10
159	I-104b	L4d	A1.01	8
160	I-104b	L4a	A1.01	8
161	I-102	L42a	A1.01	27
162	I-102	L42b	A1.01	27
163	I-102	L40	A1.01	27
164	I-102	L20b	A1.01	10
165	I-102	L20b	A1.01	10
166	I-102	L41	A1.01	27
167	I-102	L45b	A1.01	28
168	I-102	L45b	A1.01	28
169	I-105b	L4a	A1.01	8
170	I-102	L38a	A1.01	27
171	I-102	L38b	A1.01	27
172	I-102	L38c	A1.01	8
173	I-104a	L4a	A1.03	8
174	I-107d	L48	A1.03	25
175	I-102	L37	A1.03	27
176	I-105b	L4a	A1.10	8
177	I-102	L4a	A1.12	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
178	I-104a	L4a	A1.15	8
179	I-105b	L4a	A1.15	8
180	I-102	L38a	A1.15	27
181	I-102	L38c	A1.15	27
182	I-107e	L48	A1.15	25
183	I-102	L38e	A1.15	27
184	I-107d	L48	A1.15	25
185	I-102	L38d	A1.15	27
186	I-135a	2-винилбензойная кислота	A1.15	25
187	I-102	L37	A1.15	27
188	I-7f	I-142a	A1.15	33
189	I-135b	L48	A1.15	25
190	I-104a	L4a	A1.17	30
191	I-104a	L4a	A1.20	8
192	I-102	L4a	A1.24	8
193	I-102	L4a	A1.25	8
194	I-105b	L4a	A1.25	8
195	I-102	L4a	A1.26	8
196	I-102	L4a	A1.27	8
197	I-102	L4a	A1.30	8
198	I-102	L4a	A1.31	8
199	I-102	L4a	A1.32	8
200	I-102	L4a	A1.33	8
201	I-102	L4a	A1.34	8
202	I-102	L4a	A1.35	11
203	I-102	L4a	A1.35	11
204	I-102	L4a	A1.36	8
205	I-102	L4a	A1.37	8
206	I-102	L4a	A11a	8
207	I-102	L4d	A12	8
208	I-104a	L4d	A14	8
209	I-100	L26c	A2	6
210	I-100	L26a	A2	6
211	I-100	L26b	A2	6

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
212	I-100	L26d	A2	6
213	I-100	L12	A2	1
214	I-101b	L13b	A2	1
215	I-104a	L1a	A2	8
216	I-104a	L4a	A2	8
217	I-102	L19b	A2	8
218	I-102	L19a	A2	8
219	I-102	L21	A2	10
220	I-102	L21	A2	10
221	I-104a	L4d	A2	8
222	I-104a	L6a	A2	8
223	I-102	L20b	A2	10
224	I-102	L20b	A2	10
225	I-104b	L4d	A2	8
226	I-102	L40	A2	27
227	I-128	холостая проба	A4	19
228	I-101a	L1a	A1.01	1
229	I-103a	L1a	A1.01	8
230	I-103a	L4a	A1.01	8
231	I-103a	L1b	A1.01	8
232	I-131	холостая проба	A1.01	8
233	I-102	L4d	A1.01	8
234	I-131	холостая проба	A1.01	22
235	I-132	холостая проба	A1.01	21
236	I-132	холостая проба	A1.01	21
237	I-136a	L4a	A1.01	31
238	I-133	холостая проба	A1.01	8
239	I-107b	бут-3-еновая кислота	A1.03	25
240	I-102	L39a	A1.03	27
241	I-102	L39a	A1.15	27
242	I-105a	L20b	A1.15	10
243	I-105b	L49	A1.15	8
244	I-102	L4a	A1.16	8
245	I-102	L13f	A1.17	30

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
246	I-102	L13f	A1.17	30
247	I-100	L22	A2	1
248	I-100	L23	A2	1
249	I-101a	L1a	A2	1
250	I-103a	L1a	A2	8
251	I-106	L1a	A2	8
252	I-136a	L1a	A2	31
253	I-103a	L4a	A2	8
254	I-103a	L1b	A2	8
255	I-131	холостая проба	A2	8
256	I-131	холостая проба	A2	22
257	I-132	холостая проба	A2	21
258	I-132	холостая проба	A2	21
259	I-129	L1a	A4	20
260	I-102	L4d	A7	8
261	I-102	L4a	A7	11
262	I-102	L4a	A7	11
263	I-102	L4c	A1.01	8
264	I-102	L30a	A1.01	8
265	I-102	L19c	A1.01	29
266	I-102	L19c	A1.01	29
267	I-102	L19d	A1.01	29
268	I-102	L19d	A1.01	29
269	I-102	L31	A1.01	27
270	I-102	L30b	A1.01	8
271	I-102	L19e	A1.01	27
272	I-102	L32	A1.01	27
273	I-107c	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.01	25
274	I-102	L33	A1.01	27
275	I-140a	I-142a	A1.15	32
276	I-102	L4a	A1.18	8
277	I-102	L4a	A1.19	8
278	I-102	L4c	A2	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
279	I-102	L4d	A2	8
280	I-102	L4e	A2	8
281	I-102	L4f	A2	8
282	I-102	L1a	A1.01	8
283	I-102	L1c	A1.01	8
284	I-100	L1e	A1.01	1
285	I-102	L1a	A2	8
286	I-102	L1c	A2	8
287	I-100	L1e	A2	1
288	I-102	L1a	A3	8
289	I-102	L1c	A3	8
290	I-100	L1e	A3	1
291	I-13a	октан-1,8-диол	A1.01	23
292	I-102	L44b	A1.01	27
293	I-138	трет-бутил N-(6-йодогексил)карбамат	A1.01	7
294	I-102	L4a	A1.20	8
295	I-102	L4a	A1.21	8
296	I-102	L4a	A1.23	8
297	I-102	L4a	A13	8
298	I-13a	2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-1-ол)	A1.01	23
299	I-102	L4a	A8	8
300	I-100	L1b	A1.01	1
301	I-100	L1a	A1.01	1
302	I-100	L1a	A3	1
303	I-100	L15a	A1.01	1
304	I-102	L13d	A1.01	8
305	I-102	L13e	A1.01	8
306	I-102	L15b	A1.01	8
307	I-104a	L35d	A1.01	27
308	I-102	L35d	A1.01	27
309	I-102	L35c	A1.01	27
310	I-102	L36a	A1.01	27
311	I-102	L36b	A1.01	27

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
312	I-102	L13g	A1.01	29
313	I-102	L13g	A1.01	29
314	I-102	L13f	A1.03	27
315	I-102	L13f	A1.15	27
316	I-100	L1a	A2	1
317	I-100	L1b	A2	1
318	I-100	L1c	A2	1
319	I-100	L1a	A2	22
320	I-100	L1d	A2	1
321	I-100	L2a	A2	1
322	I-100	L13b	A2	2
323	I-100	L13b	A2	2
324	I-100	L3a	A2	1
325	I-100	L14a	A2	2
326	I-100	L14a	A2	2
327	I-100	L13a	A2	2
328	I-100	L13a	A2	2
329	I-100	L13c	A2	1
330	I-100	L14b	A2	1
331	I-100	L15a	A2	1
332	I-100	L16b	A2	1
333	I-100	L16a	A2	1
334	I-100	L18	A2	3
335	I-100	L18	A2	3
336	I-102	L13d	A2	8
337	I-102	L13e	A2	8
338	I-102	L15b	A2	8
339	I-104a	L17	A2	9
340	I-104a	L17	A2	9
341	I-104a	L34	A2	8
342	I-104a	L35d	A2	27
343	I-102	L4d	A14	8
344	143a	L50a	A1.15	27
345	143a	L50b	A1.15	27

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
346	I-102	L52a	A1.15	27
347	I-141b	L28a	A1.15	8
348	I-141b	L52a	A1.15	27
349	I-105a	L50c	A1.15	27
350	I-105a	L50a	A1.15	27
351	I-105a	L52b	A1.15	27
352	I-105a	L50d	A1.15	27
353	I-141b	L50a	A1.15	27
354	I-141b	L50f	A1.15	27
355	I-141b	L50e	A1.15	27
356	I-141b	L50v	A1.15	27
357	I-141b	L50w	A1.15	27
358	I-102	L50a	A1.03	27
359	I-102	L50v	A1.03	27
360	I-102	L50b	A1.03	27
361	I-102	L50g	A1.01	27
362	I-102	L50g	A1.03	27
363	I-102	L50g	A1.15	27
364	I-107i	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.15	36
365	I-107i	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.15	36
366	I-107h	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.03	25
367	I-107h	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.15	25
368	I-107a	L53	A1.15	36
369	I-107a	L53	A1.15	36
370	I-107h	L27	A1.03	24
371	I-107h	L27	A1.15	24
372	I-107h	L27	A1.03	24
373	I-107h	L27	A1.15	24
374	I-107a	2,2-дифтор-4-пентеновая кислота	A1.03	25
375	I-107a	2,2-дифтор-4-пентеновая кислота	A.15	25
376	I-104c	L4a	A1.15	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
377	I-135d	L53	A1.15	36
378	I-135d	L53	A1.15	36
379	I-107j	L62b	A1.15	25
380	I-102	L4a	A1.38	8
381	I-107l	L53	A1.15	37
382	I-107l	L53	A1.15	37
383	I-107l	L53	A1.15	37
384	I-105a	L50h	A1.15	27
385	I-107k	L62a	A1.15	36
386	I-107k	L62a	A1.15	36
387	I-107m	L54a	A1.15	25
388	I-107m	L55a	A1.15	25
389	I-135c	L53	A1.15	37
390	I-135c	L53	A1.15	37
391	I-135c	L53	A1.15	37
392	I-107m	L53	A1.15	37
393	I-107m	L53	A1.15	37
394	I-107m	L53	A1.15	37
395	I-105b	L50j	A1.15	27
396	I-105b	L50i	A1.15	27
397	I-102	L50h	A1.03	27
398	I-102	L56a	A1.15	27
399	I-102	L57a	A1.15	27
400	I-144a	L61a	A15	25
401	I-105a	L59b	A1.15	8
402	I-144b	L61a	A15	25
403	I-21	I-142b	A1.15	33
404	I-7l	I-142a	A1.15	33
405	I-22m	I-142a	холостая проба	38
406	I-22n	I-142a	холостая проба	38
407	I-102	L59n	A1.03	8
408	I-107d	L48	A16	25
409	I-102	L59b	A1.03	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
410	I-23f	I-142a	холостая проба	39
411	I-107d	L48	A17	8
412	I-23f	I-142a	холостая проба	39
413	I-23g	I-142a	холостая проба	39
414	I-102	L59a	A1.03	8
415	I-23i	I-142a	холостая проба	39
416	I-23h	I-142a	холостая проба	39
417	I-7h	I-145a	A1.15	33
418	I-143c	L4a	A1.15	8
419	I-143d	L4a	A1.15	8
420	I-22a	I-145a	холостая проба	38
421	I-22b	I-145a	холостая проба	38
422	I-107n	L48	A1.15	25
423	I-22c	I-145a	холостая проба	38
424	I-22l	I-142b	холостая проба	38
425	I-22d	I-145a	холостая проба	38
426	I-22e	I-142a	холостая проба	38
427	I-22f	I-142a	холостая проба	38
428	I-22g	I-142a	холостая проба	38
429	I-22h	I-142a	холостая проба	38
430	I-23a	I-142a	холостая проба	39
431	I-140p	I-142a	A1.15	32
432	I-140p	I-142a	A1.03	32
433	I-140p	I-142a	A1.01	32
434	I-23c	I-142a	холостая проба	39
435	I-23d	I-145b	холостая проба	39
436	I-23d	I-142a	холостая проба	39

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
437	I-135f	L48	A18	25
438	I-140c	I-142c	A18	32
439	I-102	L50k	A18	27
440	I-141c	L50e	A18	27
441	I-102	L4a	A18	8
442	I-135g	L48	A18	25
443	I-102	L4b	A18	8
444	I-107d	L48	A18	25
445	I-102	L4d	A18	8
446	I-135a	L63	A18	25
447	I-107a	L54a	A18	25
448	I-135a	L55a	A18	25
449	I-135e	L55a	A18	25
450	I-107o	L55a	A18	25
451	I-107a	L55a	A18	25
452	I-140f	I-145c	A18	32
453	I-140g	I-142c	A18	32
454	I-140g	I-142c	A18	32
455	I-135h	L48	A18	25
456	I-140a	I-145c	A18	32
457	I-141c	L59f	A18	8
458	I-140h	I-142a	A18	32
459	I-135a	L27	A18	24
460	I-135f	L66a	A18	25
461	I-102	L59g	A18	8
462	I-141f	L4a	A18	8
463	I-135j	L48	A18	25
464	I-135i	L48	A18	25
465	I-141g	L4a	A18	8
466	I-135b	L48	A18	25
467	I-140f	I-142c	A18	32
468	I-140i	I-142c	A18	32
469	I-141d	L59n	A18	8
470	I-140l	I-142c	A18	32

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
471	I-140k	I-142c	A18	32
472	I-141c	L59n	A18	8
473	I-140d	I-145c	A18	32
474	I-141c	L59d	A18	8
475	I-135a	1-аллилциклопропан-1-карбоновая кислота	A18	25
476	I-141c	L59c	A18	8
477	I-140d	I-142c	A18	32
478	I-141c	L59e	A18	8
479	I-140e	I-142c	A18	32
480	I-141c	L65c	A18	29
481	I-141c	L65c	A18	29
482	I-107p	L62a	A18	25
483	I-135e	L67a	A18	25
484	I-143a	L50l	A18	27
485	I-141c	L50l	A18	27
486	I-107a	L68	A1.15	40
487	I-107a	L68	A1.15	40
488	I-105b	L4a	A2	8
489	I-107d	L48	A5a	25
490	I-107d	L48	A5d	25
491	I-102	L50k	A13	27
492	I-102	L50a	A13	27
493	I-107d	L48	A5f	25
494	I-107d	L48	A5e	25
495	I-107a	2-винилбензойная кислота	A1.20	25
496	I-107a	2-винилбензойная кислота	A1.03	25
497	I-107q	гекс-5-ен-1-сульфонилхлорид	A1.15	34
498	I-105a	L50m	A1.15	27
499	I-107z	L48b	A1.15	25
500	I-104d	L4a	A1.15	8
501	I-7r	I-145a	A1.15	33
502	I-22v	I-145a	A1.15	38
503	I-102	L50m	A1.03	27

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
504	I-7r	I-145b	A1.03	33
505	I-7r	I-142a	A1.03	33
506	I-7r	I-142a	A1.01	33
507	I-7r	I-142a	A1.15	33
508	I-107d	L48	A1.43	25
509	I-107d	L48	A1.42	25
510	I-22k	I-145b	холостая проба	38
511	I-27a	I-142a	A1.03	33
512	I-7s	I-142a	A1.03	33
513	I-7s	I-145b	A1.03	33
514	I-102	L4a	A19	8
515	I-105b	L4b	A1.15	8
516	I-102	L69a	A1.15	27
517	I-102	L69a	A1.03	27
518	I-102	L69a	A1.15	27
519	I-141b	L69a	A1.15	27
520	I-141b	L69a	A1.15	27
521	I-105a	L69a	A1.15	27
522	I-105a	L69a	A1.15	27
523	I-102	L69b	A1.15	27
524	I-102	L69b	A1.03	27
525	I-102	L69a	A1.03	27
526	I-102	L4a	A1.39	8
527	I-102	L4a	A23	8
528	I-102	L49	A1.41	8
529	I-102	L4a	A1.40	11
530	I-102	L4a	A1.40	11
531	I-107d	L48	A1.28	36
532	I-107d	L48	A1.28	36
533	I-102	L4a	A20	8
534	I-135k	(E)-бут-2-еновая кислота	A2	25
535	I-102	L4a	A11b	8
536	I-102	L4a	A1.44	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
537	I-143h	L4a	A1.15	8
538	I-143i	L4a	A1.15	8
539	I-105b	L20b	A1.15	10
540	I-107e	L66a	A1.15	25
541	I-141h	L4a	A1.15	8
542	I-102	L4a	A11b	11
543	I-102	L4a	A11b	11
544	I-105b	L37	A1.15	10
545	I-105b	L37	A1.15	10
546	I-105a	L38d	A1.15	27
547	I-135l	L48	A1.15	25
548	I-105a	L37	A1.15	10
549	I-135m	L48d	A1.15	25
550	I-135n	L48b	A1.15	25
551	I-135n	L48	A1.15	25
552	I-135m	L48d	A1.15	25
553	I-135m	L48c	A1.15	25
554	I-135m	L48c	A2	25
555	I-143i	L4a	A2	8
556	I-143h	L4a	A2	8
557	I-107e	L48	A2	25
558	I-7p	I-145a	A1.15	33
559	I-7p	I-142a	A1.15	33
560	I-135l	L48	A1.15	25
561	I-22w	I-142a	холостая проба	38
562	I-22w	I-142a	холостая проба	38
563	I-7f	I-142a	A2	33
564	I-105c	L48	A1.15	25
565	I-105c	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.15	25
566	I-135l	L48	A3	25
567	I-135b	L48	A1.15	25
568	I-107e	L48	A1.10	25

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
569	I-107e	L48	A1.43	25
570	I-102	L38d	A1.03	27
571	I-23k	I-142a	холостая проба	39
572	I-107e	L48	A1.03	25
573	I-140h	I-142a	A1.15	32
574	I-140h	I-142a	A1.03	32
575	I-107e	L48	A1.35	36
576	I-104a	L39	A1.03	27
577	I-104a	L39	A13	27
578	I-141c	L39	A1.03	27
579	I-23m	I-142a	холостая проба	39
580	I-107s	L48	A1.15	25
581	I-107d	L48	A21	25
582	I-107d	L48	A31	25
583	I-107d	L48c	A1.03	25
584	I-107d	L48	A22	36
585	I-135g	L48c	A1.03	25
586	I-107c	L48	A1.03	25
587	I-135g	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.03	25
588	I-135g	L66a	A1.03	25
589	I-135g	L66b	A1.03	25
590	I-107b	бут-3-еновая кислота	A1.15	25
591	I-105a	L4a	A1.15	8
592	I-143f	L4a	A1.15	8
593	I-105a	L50n	A1.15	27
594	I-135a	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.15	25
595	I-135d	L62a	A1.15	25
596	I-143g	L4a	A1.15	8
597	I-135d	2-винилбензойная кислота	A1.15	25
598	I-102	L39a	A2	27
599	I-22t	I-142a	A1.15	38
600	I-22u	I-142a	A1.15	38

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
601	I-22u	I-142a	A1.15	38 (из побочного продукта стадии 1 примера 600)
602	I-140m	I-145a	A1.15	32
603	I-107m	3-аллилоксетан-3-карбоновая кислота	A1.15	25
604	I-102	L39a	A3	27
606	I-102	L39b	A1.03	27
607	I-140n	I-142a	A1.15	32
608	I-135a	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A1.03	25
609	I-135a	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A13	25
610	I-102	L50o	A1.03	27
611	I-107a	3-аллилоксетан-3-карбоновая кислота	A1.03	25
612	I-103a	L39a	A13	27
613	I-107a	3-аллилоксетан-3-карбоновая кислота	A13	25
614	I-135a	1-аллилциклобутанкарбоновая кислота	A1.03	25
615	I-107a	(2S)-2-гидроксипент-4-еновая кислота	A1.15	41
616	I-102	L35b	A1.15	27
617	I-102	L72	A1.15	28
618	I-102	L72	A1.15	28
619	I-102	L70	A1.15	27
620	I-102	L70	A1.01	27
621	I-107a	(2R)-2-гидроксипент-4-еновая кислота	A1.15	41
622	I-105b	L13f	A1.15	27
623	I-135d	(2R)-2-гидроксипент-4-еновая кислота	A1.15	41
624	I-105a	L73	A1.15	29
625	I-105a	L73	A1.15	29
626	I-142b	метил 4-амино-2-фтор-5-нитро-бензоат	A1.15	42
627	I-102	L39a	A1.01	27

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
628	I-107a	(2R)-2-гидроксипент-4-еновая кислота	A1.03	41
629	I-107a	(2R)-2-гидроксипент-4-еновая кислота	A13	41
630	I-107a	L71a	A1.03	25
631	I-107d	L48	A1.45	25
632	I-135g	L48	A15b	25
633	I-135g	L48	A15c	25
634	I-107a	L74	A1.03	24
635	I-107a	L74	A1.03	24
636	I-107a	L74	A1.03	24
637	I-135g	L48	A5g	25
638	I-135o	L48	A1.03	25
639	I-135o	L48	A6	25
640	I-135o	L48	A1.46	25
641	I-135o	L48	A5g	25
642	I-135g	L48	A2	25
643	I-146a	L4a	A1.03	8
644	I-102	L4a	A27	11
645	I-146a	L4a	A6	8
646	I-135o	L48	A3	25
647	I-135g	L48	A27	36
648	I-135f	L48	A1.03	25
649	I-143a	L50c	A1.03	27
650	I-143a	L50e	A1.03	27
651	I-143a	L50f	A1.03	27
652	I-104c	L50w	A1.03	27
653	I-143a	L50w	A1.03	27
654	I-143a	L50n	A1.03	27 + 22
655	I-143a	L50s	A1.03	27
656	I-143a	L50t	A1.03	47
657	I-143a	L50r	A6	27
658	I-143a	L50r	A3	27
659	I-143a	L50r	A5g	27
660	I-143a	L50r	A1.26	27

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
661	I-141c	L50f	A1.03	27
662	I-141c	L50r	A1.03	27
663	I-143a	L60a	A1.03	27
664	I-143a	L60a	A6	27
665	I-143a	L59k	A18	8
666	I-135g	L48	A28	36
667	I-143a	2,2-диметил-4-пентеновая кислота	A28	11
668	I-135g	L48	A29	25
669	I-141c	L59n	A29	27
670	I-141c	L59o	A18	8
671	I-141c	L59m	A18	8
672	I-141c	L59l	A18	8
673	I-141i	L59x	A18	8
674	I-141c	L59p	A18	8
675	I-108	холостая проба	A1.03	15
676	I-135g	L48	A1.47	36
677	I-102	L4a	A32	11
678	I-135g	L48	A33	36
679	I-135a	L63	A6	25
680	I135g	L48	A1.26	25
681	I-135g	L48	A34b	36
682	I-135e	L79	A18	25
683	I-135e	L79	A18	25 + 22
684	I-141c	L4b	A18	8
685	I-107o	L78	A18	25
686	I-107c	L66c	A1.03	24
687	I-107c	L66c	A1.03	24
688	I-107c	L54b	A1.03	25
689	I-107c	L55a	A1.03	25
690	I-135p	L48	A1.03	25
691	I-107v	L48	A1.03	25
692	I-135g	L48	A1.03	25 + 22
693	I-104c	L59n	A1.03	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
694	I-107d	L51a	A1.03	25
695	I-107d	L54a	A1.03	25
696	I-104c	L50i	A1.03	27
697	I-143a	L50i	A1.03	27
698	I-141c	L50i	A1.03	27
699	I-152	холостая проба	A1.03	24
700	I-135e	L55a	A1.03	25
701	I-135e	L55a	A6	25
702	I-135a	L55a	A1.03	25
703	I-135a	L55a	A6	25
704	I-107o	L55a	A1.03	25
705	I-107o	L55a	A6	25
706	I-107a	L55a	A6	25
707	I-135g	L48	A30	25
708	I-102	L4a	A30	8
709	I-141c	L75a	A18	27
710	I-141c	L75b	A18	27
711	I-107a	L55b	A18	25
712	I-107o	L55b	A18	25
713	I-102	L59n	A18	8
714	I-31	I-145c	A18	33
715	I-31	I-142d	A18	33
716	I-135a	2-винилбензойная кислота	A18	25
717	I-107w	L55a	A18	25
718	I-141c	L76a	A18	27
719	I-107a	L27	A1.03	24
720	I-107a	L27	A1.03	24
721	I-135g	L48	A37	36
722	I-107a	L27	A3	24
723	I-107a	L27	A13	24
724	I-107a	L27	A3	24
725	I-107a	L27	A13	24
726	I-135g	L48	A22	36
727	I-135a	L27	A1.03	24

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
728	I-135a	L27	A1.46	24
729	I-140aa	I-142a	A1.03	32
730	I-135a	L27	A13	24
731	I-143a	L59g	A1.03	8
732	I-143a	L59g	A13	8
733	I-135a	L27	A1.03	24
734	I-140aa	I-142a	A13	32
735	I-143a	L59g	A1.03	8 + 22
736	I-143a	L59g	A13	8 + 22
737	I-135g	L48	A37	36
738	I-135q	L48	A1.03	25
739	I-135q	L48	A1.03	25
740	I-143j	L59n	A1.03	8
741	I-143j	L59n	A6	8
742	I-135o	L48	A1.03	25
743	I-143j	L59k	A6	8
744	I-143j	L59k	A1.03	8
745	I-140i	I-142c	A1.03	32
746	I-140m	I-142c	A1.03	32
747	I-140m	I-142c	A6	32
748	I-141c	L59f	A6	8
749	I-104a	L4a	A3	8
750	I-105b	L59n	A1.15	8 + 22
751	I-105b	L59n	A1.15	8
752	I-135g	L48	A38	25
753	I-140w	I-142a	A6	25
754	I-141a	L59c	A18	8
755	I-140x	I-142c	A18	32
756	I-140x	I-142c	A18	32
757	I-107a	L53	A18	25
758	I-107aa	L55a	A18	25
759	I-140y	I-142a	A18	32
760	I-140y	I-145c	A18	32
761	I-135g	L66b	A18	25

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
762	I-140z	I-145c	A18	32
763	I-140z	I-142a	A18	32
764	I-141c	L59n	A35	8
765	I-135g	L48	A35	25
766	I-140r	L48	A18	25
767	I-107x	L48	A18	25
768	I-101b	L59n	A18	1
769	I-135s	L55a	A18	25
770	I-143a	L50k	A35	27
771	I-135r	L66a	A18	25
772	I-107y	L55a	A18	25
773	I-135o	L66b	A18	25
774	I-141c	L59n	A36	8
775	I-107o	L53	A18	25
776	I-141j	L59v	A18	8
777	I-100	L59v	A18	1
778	I-150a	холостая проба	A1.03	21
779	I-150b	холостая проба	A1.03	21
780	I-102	L59i	A1.03	8
781	I-102	L59i	A1.03	8
782	I-8a	холостая проба	A1.03	44
783	I-102	L59h	A1.03	8
784	I-102	L59i	A13	8
785	I-132b	холостая проба	A1.03	21
786	I-143a	L4a	A25a	8
787	I-151a	L62a	A1.03	25
788	I-143a	L59j	A1.03	8
789	I-141c	L59n	A1.03	8
790	I-141c	L59n	A6	8
791	I-141c	L59n	A1.25	8
792	I-135g	L48	A24	25
793	I-143a	L59j	A6	8
794	I-143a	L59j	A1.25	8
795	I-143a	L4a	A24	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
796	I-141c	L59j	A6	8
797	I-141c	L59j	A1.03	8
798	I-141c	L59n	A3	8
799	I-107a	3-аллилоксетан-3-карбоновая кислота	A6	25
800	I-143a	L4a	A25b	8
801	I-135g	L48	A26	25
802	I-140l	I-142c	A6	32
803	I-135g	L48	A14	25
804	I-140l	I-142c	A3	32
805	I-140k	I-142c	A6	32
806	I-140k	I-142c	A1.03	32
807	I-141c	L59n	A1.11	8
808	I-141c	L59n	A2	8
809	I-141i	L59n	A18	8
810	I-141c	L59k	A18	8
811	I-100	L59n	A18	1
812	I-141e	L59n	A18	8
813	I-141c	L59n	A18	45
814	I-135e	I-29	A18	25
815	I-107t	L55a	A18	25
816	I-107u	L55a	A18	25
817	I-140p	I-142a	A18	32
818	I-141i	L59k	A18	8
819	I-141i	L59v	A18	8
820	I-141c	L59n	A18	8 + 46
821	I-135a	L61a	A1.03	25
822	I-135a	L61a	A13	25
823	I-135a	1-аллилциклопропанкарбоновая кислота	A1.03	25
824	I-102	L59a	A13	8
825	I-153	L59q	холостая проба	8
826	I-140s	I-142a	A1.15	32
827	I-140s	I-142a	A1.03	32

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
828	I-141c	L59a	A1.03	8
829	I-141c	L59c	A1.03	8
830	I-141c	L59c	A6	8
831	I-102	L59r	A1.03	8
832	I-141c	L59c	A6	22 + 8
833	I-141c	L59c	A1.03	22 + 8
834	I-140t	I-142c	A1.03	32
835	I-140t	I-142c	A6	32
836	I-141c	L59s	A1.03	8
837	I-140u	I-142c	A1.03	32
838	I-141c	L59t	A6	8
839	I-141c	L59a	A18	8
840	I-140t	L59n	A18	8
841	I-141c	L59u	A18	8
842	I-102	L59t	A18	8
843	I-141c	L59v	A18	8
844	I-141c	L59w	A18	8
845	I-141c	L59r	A18	8
846	I-140v	I-145c	A18	32
847	I-141i	L59t	A18	8
848	I-135g	L48	A1.03	25
849	I-135g	L48	A1.11	25
850	I-135g	L48	A13	25
851	I-135g	L48	A1.46	25
852	I-135g	L48	A1.41	25
853	I-135g	L48	A3	25
854	I-102	L50aa	A1.03	27
855	I-102	L49	A1.03	22 + 8
856	I-102	L73b	A1.03	29
857	I-102	L73b	A1.03	29
858	I-102	L73a	A1.03	29
859	I-102	L73a	A1.03	29
860	I-102	L64a	A1.03	27
861	I-102	L65a	A1.03	28

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
862	I-102	L65a	A1.03	28
863	I-107a	L71a	A1.03	25
864	I-107a	L77	A1.03	24
865	I-107a	L77	A1.03	24
866	I-107f	2-(3-бромфенил)уксусная кислота	A1.03	48
867	I-154a	L62a	A1.03	25
868	I-155a	L62a	A1.03	25
869	I-102	L65b	A1.03	28
870	I-102	L65b	A1.03	28
871	I-141c	L64a	A1.03	27
872	I-141c	L64b	A1.03	29
873	I-141c	L64b	A1.03	29
874	I-107p	L62a	A1.03	25
875	I-141c	L65c	A1.03	29
876	I-141c	L65c	A1.03	29
877	I-141a	L39b	A18	27
878	I-141c	L75c	A18	27
879	I-141c	L75d	A18	27
880	I-141c	L73b	A18	29
881	I-141c	L73b	A18	29
882	I-107o	L62a	A18	25
883	I-102	L65b	A18	28
884	I-102	L65b	A18	28
885	I-141c	L65b	A18	28
886	I-141c	L65b	A18	28
887	I-102	L65c	A18	29
888	I-102	L65c	A18	29
889	I-102	L65d	A18	29
890	I-102	L65d	A18	29
891	I-102	L64a	A18	29
892	I-102	L64a	A18	29
893	I-143a	L80	A18	10
894	I-143a	L80	A18	8

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
895	I-156	L59n	A18	8
896	I-143a	L59aa	A18	8
897	I-143a	L59bb	A18	8
898	I-143a	L59cc	A18	8
899	I-143a	L59dd	A18	8
900	I-143a	L59ee	A18	8
901	I-143a	L59ff	A18	8
902	I-143a	L59gg	A18	8
903	I-143a	L59y	A18	8
904	I-107x	L66b	A18	25
905	I-107x	L66a	A18	25
906	I-143a	L59z	A18	8
907	I-153a	холостая проба	A18	25 (из побочного продукта на стадии 2)
908	I-153a	холостая проба	A18	25
909	I-107a	L66a	A18	25
910	I-107a	L66b	A18	25
911	I-141c	L82	A18	27
912	I-141c	L7a	A18	8
913	I-107v	L48	A18	25
914	I-135p	L48	A18	25
915	I-107a	L83	A18	24
916	I-107a	L83	A18	24
917	I-107d	L48c	A18	25
918	I-107cc	L55a	A18	25
919	I-140c	I-142d	A18	32
920	I-140ee	I-142d	A18	32
921	I-140ff	I-145c	A18	32
922	I-140ee	I-142c	A18	32
923	I-140gg	I-142d	A18	32
924	I-135r	L48c	A18	25
925	I-140ee	I-145c	A18	32
926	I-140gg	I-145c	A18	32

Пример	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 2	A	Методика
927	I-143a	L59jj	A18	8
928	I-100	L4a	A18	1
929	I-107t	L53	A18	37
930	I-107u	L53	A18	37
931	I-135r	L66b	A18	25
932	I-141k	L59n	A18	8
933	I-107bb	L55a	A18	25
934	I-141i	L58b	A18	27
935	I-143a	L59ii	A18	8
936	I-100	L28a	A18	1
937	I-8a	холостая проба	A1	49
938	I-140dd	I-142d	A18	32
939	I-140dd	I-145c	A18	32
940	I-135s	1-аллилциклопропанкарбоновая кислота	A18	25
941	I-135s	2,2-диметилпент-4-еновая кислота	A18	25
942	I-103a	L59w	A18	8
943	I-135a	2,2-диметилпент-4-еновая кислота	A18	25
944	I-141i	L59kk	A18	10
945	I-141i	L59kk	A18	10
946	I-107t	I-145c	A18	33
947	I-107u	I-145c	A18	33
948	I-107a	L81	A18	24
949	I-107a	L81	A18	24
950	I-143a	L59mm	A18	8
951	I-141c	L59hh	A18	8
952	I-140u	I-142d	A18	32
953	I-141i	L59dd	A18	8
954	I-143a	L50s	A18	27
955	I-157	L55a	A18	25

Таблица 3

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
1	654,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,33 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,29 – 5,19 (м, 1H), 4,96 – 4,81 (м, 1H), 4,46 – 4,30 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,08 – 1,96 (м, 1H), 1,76 (с, 2H), 1,61 (д, J = 10,4 Гц, 4H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 (с, 4H), 1,16 (с, 3H), 1,05 (с, 2H).
2	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,37 – 6,24 (м, 1H), 5,80 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 5,25 – 5,13 (м, 1H), 4,79-4,69 (м, 1H), 4,54 – 4,41 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,47 – 3,38 (м, 1H), 3,33 – 3,08 (м, 2H), 2,24 (дд, J = 14,2, 9,3 Гц, 1H), 2,07 – 1,99 (м, 1H), 1,99 – 1,88 (м, 1H), 1,89 – 1,79 (м, 2H), 1,80 – 1,72 (м, 1H), 1,72 – 1,56 (м, 3H), 1,54 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,15 (с, 3H).
3	652,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 – 8,06 (м, 2H), 7,93 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,62 – 5,53 (м, 1H), 5,41 – 5,20 (м, 2H), 4,96 – 4,83 (м, 1H), 4,50 – 4,40 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,25 – 3,09 (м, 3H), 2,85 – 2,75 (м, 1H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,92 – 1,69 (м, 2H), 1,70 – 1,32 (м, 10H).
4	654,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,29 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,22 – 5,11 (м, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,52 – 4,40 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,34 – 3,08 (м, 3H), 2,07 – 1,92 (м, 2H), 1,92 – 1,82 (м, 1H), 1,81 – 1,71 (м, 1H), 1,70 – 1,54 (м, 4H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,34 (с, 4H), 1,03 (с, 1H).
5	614,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 3H), 7,84 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,87 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,75 (м, 1H), 4,44 – 4,33 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,26 – 3,11 (м, 1H), 3,04 – 2,91 (м, 1H), 1,98 – 1,84 (м, 2H), 1,84 – 1,53 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,27 (м, 4H), 1,24 – 1,18 (м, 6H), 1,15 – 1,01 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
6	650,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 3H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 74,9 Гц, 1H), 5,07 – 4,95 (м, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 2H), 4,64 – 4,54 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,71 – 3,51 (м, 2H), 3,51 – 3,36 (м, 1H), 2,06 – 1,80 (м, 3H), 1,72 – 1,46 (м, 4H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42-1,32 (м, 1H), 1,31 – 1,15 (м, 1H), 0,93 – 0,79 (м, 1H), 0,77 – 0,58 (м, 2H), 0,53 – 0,41 (м, 1H)
7	688,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 3H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 74,8 Гц, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,90 – 4,78 (м, 1H), 4,72 – 4,64 (м, 1H), 4,63 – 4,51 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,70 – 3,51 (м, 2H), 3,52 – 3,37 (м, 1H), 2,74 – 2,63 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1H), 2,49 – 2,32 (м, 2H), 2,06 – 1,86 (м, 2H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,49 – 1,32 (м, 2H), 1,30 – 1,15 (м, 1H), 0,72 – 0,55 (м, 1H).
8	612,3	Н/Д
9	612,3	Н/Д
10	626,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 3H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,98 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,76 – 4,66 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,84 (дд, J = 10,7, 7,3 Гц, 1H), 3,79 – 3,64 (м, 3H), 3,10 (дд, J = 10,6, 7,3 Гц, 1H), 2,38 – 2,23 (м, 2H), 1,94 – 1,76 (м, 4H), 1,69 – 1,57 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,09 (с, 3H), 0,89 (с, 3H), 0,79 – 0,62 (м, 2H).
11	626,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,20 – 8,05 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,17 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,60 (дд, J = 14,0, 6,1 Гц, 1H), 4,55 – 4,45 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,85 – 3,64 (м, 4H), 3,46 – 3,36 (м, 1H), 2,37 – 2,24 (м, 2H), 1,93 – 1,75 (м, 3H), 1,67 – 1,60 (м, 1H), 1,57 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 0,89 (с, 3H), 0,86 (с, 3H), 0,83 – 0,77 (м, 1H), 0,67 – 0,57 (м, 1H).
12	666,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,34 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,14 – 8,00 (м, 4H), 7,59 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,29 – 5,18 (м, 1H), 4,95 – 4,84 (м, 1H), 4,64 – 4,29 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,80 – 3,68 (м, 1H), 2,48 – 2,40 (м, 1H), 1,93 – 1,74 (м, 4H), 1,73 – 1,54 (м, 3H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 – 1,28 (м, 4H), 1,16 (с, 3H), 1,04 (с, 2H).
13	612,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) (ПРИМЕЧАНИЕ: Ротамеры, наблюдаемые в соотношении 0,6: 0,4. Частичные количества протонов представлены в случае диагностического значения) δ 8,08 (с, 1,2H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 5,4 Гц, 1,8H), 7,84 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 0,4H), 7,41 (с, 0,6H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,00 (с, 0,4H), 6,96 (с, 0,6H), 5,12 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,89–4,76 (м, 1H), 4,53 (с, 0,4H), 4,47–4,37 (м, 1H), 4,21 (с, 0,6H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,83–3,75 (м, 0,4H), 3,69–3,51 (м, 1,6H), 3,24–3,13 (м, 1H), 2,05–1,80 (м, 4H), 1,76 – 1,52 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 – 1,27 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,15 – 0,99 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
14	680,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 3H), 7,84 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,19 (тт, J = 55,0, 3,8 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,40 (дт, J = 13,7, 7,1 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,98 – 3,93 (м, 1H), 3,90 – 3,76 (м, 2H), 3,49 – 3,39 (м, 3H), 1,93 (т, J = 12,0 Гц, 2H), 1,86 – 1,74 (м, 1H), 1,74 – 1,56 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,26 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,08 (с, 2H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
15	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 3H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,18 – 5,07 (м, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 1H), 4,12 (т, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,42 – 3,33 (м, 2H), 1,93 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 1,85 – 1,53 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,28 (м, 4H), 1,26 – 1,16 (м, 6H), 1,14 – 1,02 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
16	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (м, 3H), 7,84 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,37-3,00 (м, 2H), 2,90 (с, 1H), 2,74 (с, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,79 – 1,52 (м, 3H), 1,48-1,25 (м, 7H), 1,21 (с, 3H), 1,15-1,07 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
17	616,4	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 – 6,93 (м, 2H), 5,32 – 5,10 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,63-3,45 (м, 1H), 3,48 – 3,35 (м, 6H), 2,25-2,15(м, 1H), 2,07 – 1,60 (м, 6H), 1,60 – 1,32 (м, 7H), 1,25 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).
18	602,4	1H ЯМР (400 мгц, CD3OD) d 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 – 6,93 (м, 1H), 5,30 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 5,00 (м, 1H), 4,48 – 4,32 (м, 1H), 4,16 (с, 3H) 4,09 (м, 4H), 3,51-3,38 (м, 4H), 2,87 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,98 – 1,50 (м, 11H), 1,43(с, 3H), 1,33 (м, 5H), 1,12 – 0,64 (м, 2H).
19	620,3	1H ЯМР (400 мгц, CD3OD) d 8,45 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (с,1H), 7,44 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,30 (м, 1 H), 5,08 – 4,94 (м, 1H), 4,61 – 4,29 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,68 (д, 1H), 3,62 – 3,42 (м, 2H), 3,18 (м, 2H)), 2,95 – 2,77 (м, 1H), 2,67 – 2,32 (м, 2H), 2,20 – 1,88 (м, 1H), 1,78 – 1,50 (м, 6H), 1,38 (с, 3H), 1,34 (м, 4H) 0,92 – 0,57 (м, 1H).
20	612,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 – 8,00 (м, 4H), 7,84 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,12 (м, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 4,46-4,30 (м, 4H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,04 – 1,73 (м, 4H), 1,72-1,50 (м, 3H), 1,49-1,25 (м, 7H), 1,21 (с, 3H), 1,11 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
21	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (с, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,12 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,70-4,33 (м, 4H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,90 (с, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,02 – 1,52 (м, 5H), 1,52 – 1,26 (м, 8H), 1,21 (с, 3H), 1,09 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
22	628,4	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,17 – 7,97 (м, 1H), 7,62 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,27 – 7,11 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 5,31 – 5,08 (м, 1H), 4,86 – 4,70 (м, 1H), 4,72 – 4,31 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 3,95 – 3,81 (м, 1H), 3,64 – 3,54 (м, 1H), 3,46 – 3,34 (м, 6H), 2,59 – 2,40 (м, 1H), 2,19 – 1,83 (м, 3H), 1,81 – 1,63 (м, 3H), 1,61 – 1,33 (м, 7H), 1,25 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).
23	618,3	1H ЯМР (400 мгц, CD3OD) d 8,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,65-5,53 (м,1H), 5,30 – 5,00 (м, 2H), 4,86-4,50 (м, 4H), 4,45 –

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		4,32 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 3,92 – 3,79 (м, 1H), 2,91 – 2,74 (м, 1H), 2,58 – 2,37 (м, 2H), 2,13-1,54 (м, 10 H), 1,56-1,38 (м, 2H), 0,96-0,82 (м, 2H).
24	630,3	Н/Д
25	582,4	1H ЯМР (400 мгц, CD3OD) d 8,00 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H),6,63, (с, 1H), 6,60 (м, 1H), 6,16 (с, 2H), 5,04 (м, 1H), 4,63-4,38 (м, 4H), 4,11 (с, 3H), 3,41 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 1,72 – 1,54 (м, 10 H), 1,52 – 1,37 (м, 4H), 1,0-0,95 (м, 1H), 0,80-0,71 (м, 2H).
26	572,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 3H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,61 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,25 – 5,11 (м, 1H), 4,94 (дт, J = 14,3, 7,7 Гц, 1H), 4,49 – 4,36 (м, 1H), 4,16 – 4,01 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,36 – 3,12 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,15 – 1,93 (м, 4H), 1,84 – 1,33 (м, 9H), 1,29 – 0,92 (м, 5H), 0,76 – 0,58 (м, 1H).
27	600,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 3H), 7,78 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,61 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,87 – 4,73 (м, 1H), 4,41 – 4,26 (м, 1H), 4,13 – 4,01 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,39 – 3,09 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,08 – 1,85 (м, 2H), 1,83 – 1,24 (м, 12H), 1,20 (с, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
28	620,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,37 – 7,27 (м, 2H), 7,27 – 7,15 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,93 – 4,79 (м, 1H), 4,64 – 4,50 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,33 – 3,04 (м, 5H), 2,43 – 2,29 (м, 1H), 2,29 – 2,15 (м, 1H), 2,09 – 1,95 (м, 1H), 1,82 – 1,05 (м, 11H), 0,61 – 0,43 (м, 1H).
29	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,39 – 7,27 (м, 3H), 7,27 – 7,17 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,35 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,72 – 4,49 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,37 – 3,01 (м, 3H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,48 – 2,37 (м, 2H), 2,04 (д, J = 25,5 Гц, 1H), 1,75 (с, 1H), 1,67 – 1,15 (м, 12H), 1,10 – 0,88 (м, 2H).
30	622,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,73 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,55 – 7,46 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,13 – 7,03 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 5,34 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 4,77 – 4,63 (м, 1H), 4,48 – 4,34 (м, 3H), 4,33 – 4,23 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,35 – 3,02 (м, 3H), 2,74 – 2,58 (м, 1H), 2,37 – 2,20 (м, 1H), 2,11 – 1,49 (м, 9H).
31	638,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,85 – 8,64 (м, 4H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,40 – 7,17 (м, 6H), 7,12 (с, 1H), 5,19 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 – 4,73 (м, 2H), 4,65 – 4,54 (м, 1H), 4,52 – 4,36 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,53 – 3,32 (м, 2H), 3,15 – 2,89 (м, 2H), 2,44 – 2,29 (м, 2H), 2,29 – 2,17 (м, 1H), 2,00 – 1,83 (м, 1H), 1,65 – 1,06 (м, 8H), 0,65 – 0,47 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
32	622,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,89 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,13 – 5,01 (м, 1H), 4,66 – 4,30 (м, 5H), 4,15 – 3,97 (м, 4H), 3,82 – 3,65 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,35 – 2,24 (м, 1H), 2,01 – 1,76 (м, 4H), 1,76 – 1,59 (м, 2H), 1,55 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,52 – 1,41 (м, 1H), 1,42 – 1,26 (м, 2H), 1,13 – 0,85 (м, 2H).
33	622,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,07 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,08 (с, 3H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,15 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,23 (м, 5H), 4,23 – 4,05 (м, 4H), 3,85 – 3,69 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,33 (с, 1H), 2,14 – 1,92 (м, 2H), 1,92 – 1,68 (м, 5H), 1,70 – 1,40 (м, 6H), 1,40 – 1,29 (м, 1H).
34	608,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,07 (с, 3H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,41 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,21 – 5,05 (м, 1H), 4,72 – 4,22 (м, 6H), 4,09 (с, 3H), 3,91 – 3,62 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,38 – 2,25 (м, 1H), 2,10 – 1,94 (м, 1H), 1,94 – 1,71 (м, 4H), 1,71 – 1,59 (м, 1H), 1,59 – 1,29 (м, 6H).
35	636,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 3H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,39 – 5,23 (м, 1H), 4,86 – 4,67 (м, 1H), 4,68 – 4,23 (м, 4H), 4,21 – 3,99 (м, 4H), 3,88 – 3,62 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,40 – 2,19 (м, 1H), 1,95 – 1,72 (м, 3H), 1,71 – 1,41 (м, 6H), 1,42 – 1,21 (м, 3H), 1,14 – 0,80 (м, 4H).
36	636,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,16 – 9,04 (м, 1H), 8,08 (с, 3H), 8,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,62 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,31 – 5,18 (м, 1H), 4,69 – 4,24 (м, 6H), 4,10 (с, 3H), 3,89 – 3,64 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,39 – 2,24 (м, 1H), 2,01 – 1,59 (м, 9H), 1,59 – 1,42 (м, 4H), 1,35 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,30 – 1,16 (м, 1H), 1,07 – 0,87 (м, 1H).
37	619,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 11,05 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,97 – 7,81 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12 – 6,98 (м, 2H), 5,26 – 5,15 (м, 1H), 4,72 – 4,34 (м, 4H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,88 – 3,67 (м, 1H), 3,17 – 3,04 (м, 1H), 2,94 – 2,70 (м, 2H), 2,40 – 2,25 (м, 1H), 2,15 – 1,98 (м, 1H), 1,96 – 1,54 (м, 9H), 1,40 – 1,28 (м, 1H).
38	636,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,32 – 7,15 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,41 – 5,28 (м, 1H), 4,68 – 4,15 (м, 4H), 4,08 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,74 (с, 1H), 2,82 – 2,71 (м, 1H), 2,41 – 2,12 (м, 2H), 2,08 – 1,94 (м, 1H), 1,91 – 1,71 (м, 4H), 1,70 – 1,28 (м, 6H), 0,99 – 0,85 (м, 1H).
39	632,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,38 – 7,27 (м, 2H), 7,27 – 7,17 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,25 – 5,11 (м, 1H), 4,94 – 4,78 (м, 1H), 4,66 – 4,27 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,81 –

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		3,65 (м, 1H), 2,44 – 2,36 (м, 2H), 2,29 – 2,13 (м, 1H), 1,90 – 1,72 (м, 4H), 1,70 – 1,55 (м, 1H), 1,57 – 1,05 (м, 8H), 0,60 – 0,45 (м, 1H).
40	646,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,06 (с, 3H), 7,59 (с, 1H), 7,39 – 7,26 (м, 3H), 7,26 – 7,16 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,35 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,74 – 4,35 (м, 4H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,81 – 3,67 (м, 1H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,47 – 2,23 (м, 2H), 1,91 – 1,71 (м, 3H), 1,69 – 1,16 (м, 11H), 1,09 – 0,88 (м, 2H).
41	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,72 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,22 – 7,97 (м, 5H), 7,62 (с, 1H), 7,55 – 7,44 (м, 1H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 – 7,00 (м, 3H), 5,34 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,63 (м, 1H), 4,56 – 4,34 (м, 4H), 4,32 – 4,22 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,83 – 3,68 (м, 1H), 2,75 – 2,59 (м, 1H), 2,39 – 2,18 (м, 2H), 2,00 – 1,51 (м, 9H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H).
42	632,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,11 – 7,84 (м, 4H), 7,57 – 7,15 (м, 6H), 7,08 (с, 1H), 7,02 – 6,92 (м, 1H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,93 – 4,79 (м, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,81 – 3,50 (м, 3H), 3,18 (т, J = 11,4 Гц, 1H), 2,72 – 2,53 (м, 2H), 2,44 – 2,14 (м, 2H), 2,04 – 1,76 (м, 3H), 1,67 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 1,56 – 1,31 (м, 5H), 1,31 – 1,05 (м, 2H), 0,61 – 0,41 (м, 1H).
43	650,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,38 – 7,27 (м, 2H), 7,27 – 7,15 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,18 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,92 – 4,77 (м, 1H), 4,63 – 4,52 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,75 – 3,48 (м, 5H), 3,46 – 3,31 (м, 4H), 2,46 – 2,15 (м, 2H), 2,01 – 1,87 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,59 – 1,33 (м, 5H), 1,33 – 1,06 (м, 3H), 0,63 – 0,45 (м, 1H).
44	635,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,16 – 7,94 (м, 4H), 7,48 (с, 1H), 7,38 – 7,26 (м, 2H), 7,26 – 7,16 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,18 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,93 – 4,79 (м, 1H), 4,66 – 4,53 (м, 1H), 4,53 – 4,42 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,70 – 3,26 (м, 2H), 3,16 – 2,99 (м, 2H), 2,94 – 2,81 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,45 – 2,12 (м, 2H), 2,02 – 1,86 (м, 1H), 1,73 – 1,62 (м, 1H), 1,59 – 1,32 (м, 5H), 1,32 – 1,08 (м, 2H), 0,65 – 0,44 (м, 1H).
45	607,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,49 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,73 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 3H), 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,67 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 4,34 – 4,16 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,36 – 3,02 (м, 3H), 2,48 – 2,40 (м, 2H), 2,05 – 2,00 (м, 1H), 1,82 – 1,64 (м, 3H), 1,62 – 1,49 (м, 7H), 1,30 – 1,25 (м, 2H).
46	607,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,64 – 8,58 (м, 1H), 8,50 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,64 – 7,56 (м, 1H), 7,45 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,64 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,12 – 4,02 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,32 – 3,08 (м, 5H), 2,04 – 1,99 (м, 1H), 1,79 –

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,74 (м, 1H), 1,61 – 1,56 (м, 2H), 1,48 (с, 4H), 1,45 – 1,38 (м, 2H), 1,15 – 1,10 (м, 2H).
47	605,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,17 (с, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,44 – 7,38 (м, 2H), 7,35 (тд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,28 (тд, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,54 – 4,48 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,34 – 3,07 (м, 5H), 2,30 – 2,22 (м, 2H), 2,10 – 1,97 (м, 2H), 1,81 – 1,37 (м, 8H), 1,18 – 1,09 (м, 2H).
48	618,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,28 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 3H), 7,59 (с, 1H), 7,58 – 7,43 (м, 4H), 7,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,68 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,59 – 4,22 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,81 – 3,62 (м, 1H), 3,15 (к, J = 5,5 Гц, 2H), 2,38 – 2,25 (м, 1H), 1,90 – 1,72 (м, 4H), 1,67 – 1,59 (м, 1H), 1,53 – 1,28 (м, 7H), 1,08 – 0,97 (м, 2H).
49	606,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,29 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,58 – 7,44 (м, 4H), 7,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,68 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,58 – 4,27 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,34 – 3,10 (м, 5H), 2,05 – 1,98 (м, 1H), 1,85 – 1,70 (м, 1H), 1,64 – 1,55 (м, 2H), 1,49 – 1,33 (м, 7H), 1,09 – 0,97 (м, 2H).
50	579,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,72 (шир. с, 1H), 8,61 (шир. д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 6,0, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 3H), 7,97 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,00 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 6,95 – 6,91 (м, 1H), 4,53 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,48 – 3,42 (м, 3H), 3,35 – 2,92 (м, 4H), 2,09 – 1,92 (м, 3H), 1,92 – 1,68 (м, 6H), 1,65 – 1,50 (м, 2H), 1,49 – 1,44 (м, 2H).
51	605,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,41 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,76 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,50 (ддд, J = 7,8, 5,7, 2,9 Гц, 1H), 7,48 – 7,35 (м, 4H), 7,23 (дд, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,41 – 4,18 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,34 – 3,02 (м, 5H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,66 – 1,55 (м, 1H), 1,54 – 1,39 (м, 5H), 1,38 – 1,28 (м, 2H), 1,04 – 0,91 (м, 2H).
52	606,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,64 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,55 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 3H), 7,91 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (дд, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,24 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,53 – 4,45 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,81 – 3,37 (м, 2H buried under water peak), 3,33 – 3,06 (м, 5H), 2,08 – 1,96 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,65 – 1,37 (м, 8H), 1,12 – 0,99 (м, 2H).
53	648,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,33 (с, 1H), 8,49 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,82 (дд, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,18 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,43 – 4,33 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,33 – 3,03 (м, 3H), 2,08 – 1,99 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,64 – 1,54 (м, 2H), 1,49 – 1,41 (м, 2H), 1,40 – 1,31 (м, 2H), 1,10 – 0,98 (м, 2H), 1,01 (с, 6H), 0,92 – 0,84 (м, 2H), 0,81 – 0,70 (м, 2H).
54	647,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,96 (шир. с, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,44 – 7,32 (м, 3H), 7,26 (тд, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,39 – 4,15 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,36 – 3,05 (м, 4H), 2,08 – 1,98 (м, 1H), 1,84 – 1,69 (м, 1H), 1,66 – 1,52 (м, 4H), 0,98 (с, 6H), 1,05 – 0,90 (м, 4H), 0,88 – 0,81 (м, 4H).
55	631,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 – 7,84 (м, 3H), 7,77 – 7,63 (м, 1H), 7,61 – 7,34 (м, 5H), 7,33 – 7,14 (м, 2H), 7,12 – 6,93 (м, 1H), 6,93 – 6,87 (м, 1H), 4,76 – 4,43 (м, 1H), 4,42 – 4,17 (м, 2H), 4,15 – 4,04 (м, 3H), 4,03 – 3,88 (м, 3H), 3,82 – 2,97 (м, 8H), 2,84 – 2,33 (м, 1H), 2,15 – 1,83 (м, 2H), 1,83 – 1,20 (м, 5H), 1,18 – 0,93 (м, 1H), 0,90 – 0,18 (м, 2H), 0,09 – -0,99 (м, 2H).
56	625,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,71 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,58 (дд, J = 5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,71 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,39 – 4,01 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,36 – 3,04 (м, 5H), 2,10 – 1,98 (м, 1H), 1,80 – 1,72 (м, 1H), 1,66 – 1,51 (м, 2H), 1,48 – 1,27 (м, 6H), 1,08 – 0,97 (м, 2H).
57	620,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,19 – 7,99 (м, 1H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (шир. с, 3H), 7,43 – 7,32 (м, 3H), 7,32 – 7,26 (м, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,00 – 4,46 (м, 3H), 4,16 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,65 – 2,98 (м, 5H), 2,96 – 2,61 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,08 – 1,95 (м, 1H), 1,85 – 1,68 (м, 1H), 1,66 – 1,50 (м, 2H), 1,47 – 1,16 (м, 4H), 1,15 – 0,40 (м, 4H).
58	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,16 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,68 – 4,54 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 – 3,45 (м, 3H), 3,33 – 3,04 (м, 2H), 2,10 – 1,97 (м, 1H), 1,89 – 1,43 (м, 7H), 1,53 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,28 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,17 – 1,07 (м, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,90 – 0,78 (м, 2H).
59	616,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,02 – 8,93 (м, 1H), 8,92 – 8,78 (м, 1H), 8,51 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,47 – 4,36 (м, 1H), 4,35 – 4,22 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,96 – 3,84 (м, 1H), 3,35 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,27 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,82 (к, J = 9,9 Гц, 1H), 2,70 (к, J = 9,7 Гц, 1H), 2,20 – 2,12 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 1,73 – 1,60 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 – 1,26 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 0,98 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
60	630,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 – 7,90 (м, 4H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,75 (м, 1H), 4,44 – 4,35 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,95 – 3,76 (м, 2H), 3,75 – 3,68 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,45 – 3,29 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,02 – 1,85 (м, 2H), 1,81 – 1,53 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,26 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
61	616,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,16 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,68 – 4,54 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,90 – 3,31 (м, 6H), 3,36 (с, 3H), 2,03 – 1,86 (м, 1H), 1,86 – 1,45 (м, 5H), 1,53 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,27 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,16 – 1,08 (м, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,92 – 0,76 (м, 2H).
62	628,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,02 (шир. с, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,27 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,95 – 3,76 (м, 1H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,66 – 3,48 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,47 – 3,31 (м, 1H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,12 – 1,87 (м, 2H), 1,85 – 1,69 (м, 3H), 1,68 – 1,53 (м, 1H), 1,45 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,50 – 1,33 (м, 2H), 1,31 – 0,99 (м, 4H), 0,99 – 0,89 (м, 1H), 0,65 – 0,56 (м, 1H), 0,52 – 0,42 (м, 1H).
63	636,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,89 – 9,18 (м, 2H), 8,70 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,77 (м, 1H), 4,50 – 4,34 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,84 – 3,71 (м, 3H), 3,71 – 3,54 (м, 1H), 3,49 – 3,41 (м, 1H), 3,01 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 2,64 – 2,53 (м, 1H), 2,41 – 2,21 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 1,76 – 1,58 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,51 – 1,27 (м, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 1,00 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
64	618,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,30 – 9,02 (м, 2H), 8,60 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,25 (д, J = 45,2 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,55 – 4,34 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,27 – 3,80 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,53 (т, J = 12,7 Гц, 1H), 3,43 – 3,16 (м, 2H), 2,90 (к, J = 11,3 Гц, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,11 – 1,86 (м, 2H), 1,76 – 1,60 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,53 – 1,25 (м, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 0,99 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
65	656,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,54 (шир. с, 1H), 7,34 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,87 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,48 – 4,33 (м, 1H), 4,18 (дд, J = 10,4, 4,1 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,14 – 3,79 (м, 7H), 3,99 (с, 3H), 3,22 – 3,12 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 1,89 – 1,76 (м, 1H), 1,76 – 1,50 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,23 (м, 5H), 1,20 (с, 3H), 1,17 – 0,97 (м, 2H), 0,94 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
66	630,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (шир. с, 3H), 7,82 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,90 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,71 – 4,21 (м, 3H), 4,46 – 4,35 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,60 – 3,51 (м, 2H), 3,22 – 3,08 (м, 1H), 3,07 – 2,91 (м, 2H), 1,92 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 1,88 – 1,78 (м, 1H), 1,79 – 1,51 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,51 – 1,26 (м, 7H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,98 (м, 2H), 0,94 (с, 3H).
67	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,82 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,44 – 4,35 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,95 – 3,61 (м, 1H), 3,58 – 3,41 (м, 3H), 2,93 – 2,83 (м, 1H), 2,09 – 1,97 (м, 1H), 1,97 – 1,82 (м, 2H), 1,78 – 1,54 (м, 3H), 1,46 – 1,43 (м, 3H), 1,53 – 1,26 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 0,98 (м, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,86 (с, 3H).
68	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,89 (шир. д, J = 11,2 Гц, 1H), 8,72 (br. q, J = 11,3 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,47 – 4,36 (м, 1H), 4,29 – 4,16 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,41 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,23 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,69 (к, J = 11,2 Гц, 1H), 2,56 – 2,43 (м, 1H), 2,06 – 1,86 (м, 3H), 1,76 – 1,56 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 – 1,22 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 1,01 (м, 2H), 0,97 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,95 (с, 3H).
69	618,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,91 (шир. д, J = 10,9 Гц, 1H), 8,86 – 8,73 (м, 1H), 8,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,13 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,11 – 4,93 (м, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,61 – 4,36 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,42 – 3,15 (м, 3H), 3,03 (к, J = 12,1, 11,6 Гц, 1H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 2,17 – 1,94 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,5 Гц, 1H), 1,77 – 1,57 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 – 1,30 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,26 – 1,06 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
70	600,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 – 8,61 (м, 2H), 8,49 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,46 – 4,37 (м, 1H), 4,27 – 4,17 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,41 – 3,33 (м, 1H), 3,23 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 2,95 – 2,80 (м, 2H), 2,01 – 1,86 (м, 3H), 1,80 – 1,59 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 – 1,27 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,27 – 1,00 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
71	658,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,56 (шир. с, 1H), 9,14 (шир. с, 1H), 8,40 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,79 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,47 – 4,24 (м, 3H), 4,14 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,46 – 3,23 (м, 2H), 2,26 –

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,86 (м, 4H), 1,84 – 1,57 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 – 1,26 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 1,00 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
72	612,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,85 (шир. д, J = 11,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 – 8,01 (м, 2H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,27 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,89 – 4,77 (м, 1H), 4,52 – 4,39 (м, 1H), 4,27 – 4,21 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,43 – 3,16 (м, 2H), 2,32 – 2,21 (м, 1H), 2,12 – 1,98 (м, 1H), 1,95 – 1,72 (м, 6H), 1,69 – 1,61 (м, 1H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,49 – 1,38 (м, 2H), 1,28 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,33 – 1,20 (м, 2H), 1,18 – 0,99 (м, 2H), 0,99 – 0,89 (м, 1H), 0,65 – 0,56 (м, 1H), 0,52 – 0,43 (м, 1H).
73	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 (шир. д, J = 11,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,27 (шир. д, J = 10,2 Гц, 1H), 8,08 – 8,01 (м, 2H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,28 – 4,21 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,43 – 3,27 (м, 2H), 3,27 – 3,17 (м, 1H), 1,97 – 1,73 (м, 4H), 1,72 – 1,58 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,30 (м, 6H), 1,28 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,16 – 1,01 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
74	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (шир. с, 2H), 8,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,27 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,98 – 4,75 (м, 2H), 4,52 – 4,37 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,49 – 3,35 (м, 2H), 3,14 – 2,91 (м, 2H), 2,42 – 2,22 (м, 2H), 2,10 – 2,02 (м, 1H), 2,00 – 1,58 (м, 3H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,51 – 1,36 (м, 2H), 1,33 – 1,17 (м, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 2H), 0,99 – 0,89 (м, 1H), 0,66 – 0,56 (м, 1H), 0,53 – 0,43 (м, 1H).
75	618,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (шир. с, 2H), 8,71 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,97 – 4,76 (м, 2H), 4,52 – 4,33 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,49 – 3,35 (м, 2H), 3,14 – 2,93 (м, 2H), 2,42 – 2,29 (м, 1H), 1,92 (т, J = 11,8 Гц, 2H), 1,76 – 1,59 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,53 – 1,32 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 1,00 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
76	604,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,86 (шир. с, 2H), 8,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,17 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,86 (дтд, J = 48,9, 9,4, 4,6 Гц, 1H), 4,70 – 4,55 (м, 2H), 4,49 – 4,37 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,49 – 3,35 (м, 2H), 3,16 – 2,91 (м, 2H), 2,42 – 2,28 (м, 1H), 2,01 – 1,84 (м, 1H), 1,85 – 1,63 (м, 3H), 1,63 – 1,47 (м, 1H), 1,54 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,30 (м, 1H), 1,18 (с, 3H), 1,18 – 1,09 (м, 1H), 1,01 (с, 3H), 0,87 (с, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
77	612,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,85 (шир. с, 2H), 8,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,27 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,49 – 4,38 (м, 1H), 4,37 – 4,27 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,42 – 3,32 (м, 1H), 3,27 – 3,08 (м, 3H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 2,13 – 1,96 (м, 2H), 1,94 – 1,69 (м, 4H), 1,68 – 1,53 (м, 3H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,51 – 1,35 (м, 2H), 1,34 – 1,00 (м, 5H), 0,99 – 0,89 (м, 1H), 0,65 – 0,56 (м, 1H), 0,52 – 0,43 (м, 1H).
78	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (br. t, J = 4,9 Гц, 2H), 8,55 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,48 – 4,24 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,41 – 3,31 (м, 1H), 3,25 – 3,09 (м, 4H), 2,10 – 1,51 (м, 7H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,51 – 1,26 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,16 – 1,01 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
79	626,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,03 (шир. с, 1H), 8,49 (шир. с, 1H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,43 – 4,33 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,85 – 3,48 (м, 4H), 3,30 – 3,15 (м, 2H), 2,98 – 2,88 (м, 1H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 1,88 – 1,55 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 – 1,27 (м, 6H), 1,21 (с, 3H), 1,13 – 0,98 (м, 3H), 0,94 (с, 3H).
80	626,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 – 8,77 (м, 1H), 8,62 – 8,41 (м, 1H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,51 (м, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 – 6,98 (м, 2H), 5,13 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,42 – 4,26 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,90 – 3,44 (м, 4H), 3,33 – 3,14 (м, 1H), 3,03 – 2,84 (м, 1H), 2,75 – 2,56 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,6 Гц, 1H), 1,84 – 1,54 (м, 7H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,49 – 1,30 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,27 – 1,00 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
81	626,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,02 (шир. с, 1H), 8,47 (шир. с, 1H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,48 – 4,36 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,84 – 3,51 (м, 4H), 3,45 – 3,03 (м, 3H), 2,17 – 2,04 (м, 1H), 1,92 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 1,88 – 1,51 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,54 – 1,25 (м, 6H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,98 (м, 3H), 0,94 (с, 3H).
82	630,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,68 (шир. с, 2H), 8,35 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,51 – 4,37 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,71 – 3,64 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,28 – 3,07 (м, 3H), 3,07 – 2,92 (м, 1H), 2,21 – 2,11 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 1,87 – 1,75 (м, 1H), 1,71 – 1,60 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,53 – 1,27 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,16 – 1,03 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
83	592,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 – 8,16 (м, 2H), 8,11 (шир. с, 3H), 7,95 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 – 7,09 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 4,69 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,22 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,75 (с, 1H), 2,38 – 2,27 (м, 2H), 1,91 – 1,76 (м, 6H), 1,67 – 1,53 (м, 6H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,27 – 1,16 (м, 2H).
84	619,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,32 (с, 1H), 8,47 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,07 (шир. с, 3H), 7,91 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 – 7,34 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,73 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,46 – 4,41 (м, 3H), 4,15 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,40 – 2,23 (м, 1H), 2,19 – 2,12 (м, 2H), 1,85 – 1,80 (м, 3H), 1,66 – 1,59 (м, 1H), 1,41 – 1,23 (м, 8H), 0,89 – 0,84 (м, 2H).
85	606,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,26 – 8,18 (м, 2H), 8,08 (шир. с, 3H), 7,84 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,14 – 7,08 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,71 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,62 – 4,24 (м, 2H), 4,40 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,82 – 3,69 (м, 1H), 2,39 – 2,19 (м, 2H), 1,91 – 1,42 (м, 12H), 1,34 (дд, J = 13,3, 4,2 Гц, 1H), 1,13 – 1,02 (м, 2H).
86	620,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,27 – 8,17 (м, 2H), 8,08 (шир. с, 3H), 7,76 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 – 7,07 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 4,56 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 4,49 – 4,38 (м, 2H), 4,30 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,83 – 3,68 (м, 1H), 2,39 – 2,23 (м, 2H), 1,91 – 1,57 (м, 8H), 1,40 – 1,29 (м, 7H), 1,26 – 1,13 (м, 2H).
87	618,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,53 (с, 1H), 8,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,14 – 8,02 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,47 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,45 – 7,36 (м, 2H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 2H), 4,57 – 4,28 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,95 – 3,52 (м, 2H), 2,27 – 2,21 (м, 2H), 1,94 – 1,73 (м, 4H), 1,67 – 1,59 (м, 1H), 1,58 – 1,41 (м, 5H), 1,39 – 1,29 (м, 1H), 1,19 – 1,04 (м, 3H).
88	618,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,99 (с, 1H), 8,46 (шир. д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,10 (шир. с, 3H), 7,93 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,01 – 4,31 (м, 2H), 4,58 – 4,50 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,81 – 3,67 (м, 1H), 2,38 – 2,18 (м, 3H), 1,90 – 1,56 (м, 5H), 1,51 – 1,27 (м, 7H), 1,07 – 0,95 (м, 2H).
89	633,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,44 (с, 1H), 8,52 – 8,46 (м, 1H),8,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,19 – 8,00 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,69 – 4,61 (м, 2H), 4,56 – 4,16 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,75 (с, 1H), 2,39 – 2,21 (м, 3H), 1,86 – 1,81 (м, 3H), 1,68 – 1,54 (м, 3H), 1,44 – 1,13 (м, 5H), 1,11 – 0,83 (м, 5H).
90	619,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,45 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,72 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,66 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 3H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,67 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 4,60 – 4,15 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,77 – 3,72 (м, 1H), 2,46 – 2,39 (м, 1H), 2,38 – 2,27 (м, 1H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,91 – 1,75 (м, 4H), 1,73 – 1,47 (м, 8H), 1,35 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 1,29 – 1,24 (м, 2H).
91	619,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,64 – 8,58 (м, 1H), 8,49 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 (с, 3H), 8,01 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 2H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,69 – 4,64 (м, 2H), 4,47 – 4,42 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,82 – 3,63 (м, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,35 – 2,30 (м, 1H), 1,85 – 1,80 (м, 4H), 1,66 – 1,59 (м, 1H), 1,48 (с, 4H), 1,44 – 1,39 (м, 2H), 1,34 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,14 – 1,08 (м, 2H).
92	605,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,66 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,24 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,14 – 8,04 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,53 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,40 – 7,32 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,65 – 4,29 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,88 – 3,70 (м, 3H), 2,17 – 2,10 (м, 2H), 1,91 – 1,69 (м, 5H), 1,64 – 1,59 (м, 1H), 1,43 (с, 2H), 1,34 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 0,96 – 0,91 (м, 2H).
93	632,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,61 (с, 1H), 8,38 – 8,31 (м, 1H), 8,30 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 3H), 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 1H), 7,42 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 – 7,21 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,65 – 4,60 (м, 2H), 4,56 – 4,33 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,90 – 3,55 (м, 1H), 2,34 – 2,28 (м, 3H), 1,89 – 1,69 (м, 5H), 1,64 – 1,59 (м, 3H), 1,39 – 1,29 (м, 5H), 1,26 – 1,21 (м, 2H).
94	617,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,17 (с, 1H), 8,13 (с, 3H), 7,80 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 3H), 7,40 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (тд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,28 (тд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,54 – 4,48 (м, 2H), 4,58 – 4,33 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,03 – 3,98 (м, 3H), 3,83 – 3,70 (м, 1H), 2,38 – 2,22 (м, 3H), 1,91 – 1,79 (м, 3H), 1,69 – 1,39 (м, 8H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,20 – 1,11 (м, 2H).
95	619,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,80 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,51 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 (с, 3H), 7,65 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,68 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,56 – 4,32 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,82 – 3,57 (м, 1H), 2,33 – 2,25 (м, 3H), 1,93 – 1,72 (м, 4H), 1,70 – 1,38 (м, 6H), 1,34 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,20 – 1,07 (м, 2H).
96	591,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 10,84 (шир. с, 1H), 8,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 3H), 8,10 (дд, J = 6,1, 1,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,57 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,08 – 7,00 (м, 2H), 4,54 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 4,48 – 4,25 (м, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,77 – 3,72 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,38 – 2,23 (м, 1H), 2,03 – 1,96 (м, 2H), 1,90 – 1,72 (м, 7H), 1,69 – 1,56 (м, 1H), 1,51 – 1,41 (м, 2H), 1,36 (дд, J = 12,8, 4,4 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
97	617,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,40 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,12 (шир. с, 3H), 7,76 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,61 – 7,55 (м, 2H), 7,53 – 7,47 (м, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,03 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,44 – 4,17 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,82 – 3,63 (м, 1H), 3,21 – 3,12 (м, 2H), 2,39 – 2,25 (м, 1H), 1,90 – 1,72 (м, 3H), 1,70 – 1,57 (м, 1H), 1,55 – 1,39 (м, 4H), 1,39 – 1,25 (м, 3H), 1,03 – 0,92 (м, 2H).
98	618,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,64 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 8,55 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,08 (шир. с, 3H), 7,91 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,57 – 7,52 (м, 1H), 7,24 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,60 – 4,35 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,87 – 3,44 (м, 2H скрыт водным пиком), 3,23 – 3,18 (м, 2H), 2,38 – 2,25 (м, 1H), 1,92 – 1,73 (м, 3H), 1,69 – 1,38 (м, 7H), 1,34 (дд, J = 12,8, 4,4 Гц, 1H), 1,10 – 0,98 (м, 2H).
99	660,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,33 (с, 1H), 8,49 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 3H), 7,82 (дд, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,49 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,43 – 4,27 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,82 – 3,66 (м, 2H), 2,39 – 2,25 (м, 1H), 1,91 – 1,74 (м, 3H), 1,69 – 1,57 (м, 1H), 1,49 – 1,41 (м, 2H), 1,39 – 1,30 (м, 3H), 1,10 – 0,98 (м, 2H), 1,01 (с, 6H), 0,97 – 0,84 (м, 2H), 0,82 – 0,69 (м, 2H).
100	659,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 (шир. с, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,26 (тд, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 4,47 – 4,33 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,84 – 3,43 (м, 2H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 1,92 – 1,75 (м, 3H), 1,69 – 1,49 (м, 4H), 1,34 (дд, J = 12,8, 4,4 Гц, 1H), 0,98 (с, 6H), 1,06 – 0,90 (м, 3H), 0,87 – 0,80 (м, 4H).
101	643,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,18 – 8,07 (м, 3H), 7,79 – 7,36 (м, 6H), 7,34 – 7,14 (м, 2H), 7,13 – 6,92 (м, 2H), 4,82 – 4,47 (м, 2H), 4,46 – 4,27 (м, 2H), 4,24 – 4,06 (м, 3H), 4,05 – 3,86 (м, 3H), 3,85 – 3,41 (м, 5H), 3,16 – 2,24 (м, 2H), 1,98 – 1,73 (м, 4H), 1,74 – 1,21 (м, 3H), 1,16 – 0,96 (м, 1H), 0,89 – 0,46 (м, 2H), 0,31 – 0,13 (м, 1H), 0,09 – -1,10 (м, 2H).
102	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (шир. с, 3H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 – 7,01 (м, 2H), 5,16 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,69 – 4,55 (м, 2H), 4,54 – 4,29 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,07 – 3,66 (м, 2H), 2,39 – 2,26 (м, 1H), 1,90 – 1,68 (м, 6H), 1,68 – 1,58 (м, 2H), 1,53 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,57 – 1,42 (м, 1H), 1,39 – 1,27 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 1,17 – 1,08 (м, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,91 – 0,76 (м, 2H).
103	658,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,44 – 4,33 (м, 1H), 4,28 – 3,84 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,83 – 3,75 (м, 1H), 3,60 – 3,31 (м, 5H), 1,92 (т, J = 11,9 Гц,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2H), 1,82 – 1,51 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,52 – 1,27 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,26 – 1,00 (м, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,91 (т, J = 7,4 Гц, 3H).
104	644,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,88 – 4,74 (м, 1H), 4,45 – 4,33 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,26 – 3,86 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,84 – 3,76 (м, 1H), 3,67 – 3,32 (м, 6H), 1,92 (т, J = 11,9 Гц, 2H), 1,81 – 1,50 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,26 (м, 5H), 1,23 – 1,16 (м, 6H), 1,15 – 1,00 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
105	644,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (шир. с, 1H), 8,50 (шир. с, 1H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,44 – 4,34 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,23 – 3,74 (м, 2H), 3,89 – 3,84 (м, 1H), 3,54 – 3,44 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,43 – 3,25 (м, 1H), 2,66 – 2,54 (м, 3H), 2,08 – 1,96 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 1,74 – 1,56 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,50 – 1,25 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,98 (м, 3H), 0,94 (с, 3H).
106	586,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,01 – 7,85 (м, 4H), 7,58 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,16 (дд, J = 15,2, 7,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,34 – 3,10 (м, 4H), 2,78 (с, 3H), 2,09 – 1,96 (м, 1H), 1,90 – 1,41 (м, 10H), 1,41 – 1,27 (м, 1H), 1,19 – 1,07 (м, 4H), 1,00 (с, 3H), 0,94 – 0,66 (м, 2H).
107	612,4	Существует в виде соотношения ротамеров 6:4. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 8,2 Гц, 0,4H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 0,6H), 7,98 – 7,87 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 0,6H), 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 0,4H), 7,10 (с, 0,4H), 6,99 (с, 0,6H), 6,92 (с, 0,4H), 6,91 (с, 0,6H), 5,16 – 5,08 (м, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 0,4H), 4,73 – 4,63 (м, 0,6H), 4,54 – 4,45 (м, 2H), 4,12 (с, 1,2H), 4,10 (с, 1,8H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,83 (м, 1H), 3,80 – 3,62 (м, 2H), 3,34 – 3,02 (м, 3H), 2,63 – 2,53 (м, 2H)2,38 – 2,23 (м, 2H), 2,12 – 0,71 (м, 17H), 0,63 – 0,49 (м, 1H).
108	600,3	Как смесь ротамеров 7:3, 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 0,3H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 0,7H), 7,99 – 7,86 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 0,3H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 0,7H), 7,11 (с, 0,3H), 6,99 (с, 0,7H), 6,91 (с, 1H), 5,37 (д, J = 7,7 Гц, 0,3H), 5,28 – 5,23 (м, 0,7H), 4,90 – 4,76 (м, 0,3H), 4,69 – 4,48 (м, 1,7H), 4,42 – 4,29 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,02 – 3,91 (м, 4H), 3,82 – 3,51 (м, 5H), 3,41 – 2,90 (м, 6H), 2,40 – 1,34 (м, 11H), 1,30 – 1,09 (м, 1H).
109	586,3	Существует в виде смеси ротамеров 1:1. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 8,01 – 7,86 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 7,10 (с, 0,5H), 7,02 (с, 0,5H), 6,91 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,28 – 5,19 (м, 1H), 4,70 – 4,59 (м, 1H), 4,53 – 4,31 (м, 3H), 4,13 (с, 1,5H), 4,11 (с, 1,5H), 4,07 – 3,96 (м, 4H), 3,93 – 3,39 (м, 5H), 3,33 – 3,05 (м, 3H), 2,47 – 2,30 (м, 1H), 2,08 – 1,11 (м, 10H), 1,05 – 0,90 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
110	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,34 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 8,2, 2,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,87 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,18 (дд, J = 8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,26 – 5,15 (м, 1H), 5,04 – 4,92 (м, 1H), 4,59 – 4,46 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,34 – 3,03 (м, 4H), 2,70 – 2,58 (м, 1H), 2,13 – 1,96 (м, 2H), 1,82 – 0,74 (м, 18H), 0,59 – 0,42 (м, 1H).
111	586,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 3H), 7,88 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,15 – 5,05 (м, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,47 – 4,35 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,35 – 3,02 (м, 4H), 2,25 – 2,14 (м, 1H), 2,08 – 1,95 (м, 1H), 1,85 – 1,70 (м, 3H), 1,70 – 1,28 (м, 9H), 1,25 – 0,94 (м, 6H).
112	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 4H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,69 – 4,48 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,47 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,34 – 3,06 (м, 4H), 2,64 – 2,55 (м, 1H), 2,25 – 2,11 (м, 1H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 1H), 1,81 – 1,21 (м, 12H), 1,16 – 0,89 (м, 4H).
113	597,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,93 (с, 3H), 7,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,16 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,90 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,51 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,54 – 4,44 (м, 1H), 4,37 – 4,27 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,41 (тд, J = 9,5, 3,6 Гц, 1H), 3,35 – 3,07 (м, 3H), 3,02 (к, J = 8,7 Гц, 1H), 2,58 – 2,50 (м, 2H), 2,21 – 2,08 (м, 1H), 2,08 – 1,95 (м, 1H), 1,80 – 1,02 (м, 17H), 0,92 – 0,74 (м, 1H).
114	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,49 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 – 7,85 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,50 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 5,30 – 5,17 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,81 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,32 – 3,20 (м, 1H), 3,20 – 3,08 (м, 4H), 2,32 – 2,16 (м, 1H), 2,13 – 1,95 (м, 2H), 1,84 – 1,50 (м, 4H), 1,39 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 (т, J = 12,7 Гц, 1H), 0,87 (дт, J = 28,1, 12,9 Гц, 2H), 0,53 (т, J = 12,7 Гц, 2H), 0,20 (дт, J = 26,7, 7,8 Гц, 4H).
115	596,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,37 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 – 7,83 (м, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,23 – 5,10 (м, 1H), 4,86 (дд, J = 13,9, 5,3 Гц, 1H), 4,76 – 4,66 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,35 – 3,04 (м, 5H), 2,00 (д, J = 14,3 Гц, 3H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,52 (дд, J = 54,8, 8,5 Гц, 7H), 1,09 – 0,97 (м, 2H), 0,93 – 0,72 (м, 2H), 0,70 – 0,61 (м, 1H), 0,33 (к, J = 5,3 Гц, 1H), 0,17 – 0,05 (м, 1H).
116	596,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,00 – 7,84 (м, 4H), 7,45 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,02 – 4,92 (м, 2H), 4,52 – 4,40 (м, 1H), 4,28 – 4,02 (м, 5H), 3,99 (с, 3H), 3,37 – 2,99 (м, 3H), 2,01 (с, 1H), 1,92 – 1,81 (м, 1H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,66 – 1,48 (м, 7H), 1,34 – 1,21 (м, 1H), 1,03 – 0,71 (м, 3H), 0,65 – 0,28 (м, 5H).
117	596,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 3H), 7,86 – 7,81 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J =

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,11 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,96 – 4,83 (м, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 3,89 – 3,70 (м, 2H), 3,33 – 3,07 (м, 4H), 2,09 – 1,88 (м, 3H), 1,81 – 1,22 (м, 13H), 1,21 (с, 3H), 1,15 – 0,98 (м, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,93 – 0,85 (м, 1H), 0,60 – 0,49 (м, 1H).
118	584,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,18 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 – 7,79 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,19 (п, J = 7,4 Гц, 1H), 4,83 (дд, J = 14,4, 6,6 Гц, 1H), 4,79 – 4,67 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,43 – 3,05 (м, 5H), 2,32 – 2,23 (м, 1H), 2,23 – 2,10 (м, 1H), 2,08 – 1,95 (м, 1H), 1,87 – 1,70 (м, 2H), 1,70 – 1,31 (м, 10H), 0,91 – 0,78 (м, 1H), 0,70 – 0,55 (м, 1H), 0,20 – 0,09 (м, 1H), -0,52 – -0,64 (м, 1H).
119	612,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 3H), 7,79 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,08 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,80 – 4,70 (м, 1H), 4,70 – 4,55 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,23 (д, J = 37,0 Гц, 5H), 2,08 – 1,94 (м, 2H), 1,82 – 1,18 (м, 11H), 1,12 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,74 – 0,61 (м, 2H), 0,26 – 0,16 (м, 1H), -0,33 – -0,47 (м, 1H).
120	596,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,18 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 3H), 7,90 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,10 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,56 – 5,45 (м, 1H), 5,19 – 4,86 (м, 4H), 4,47 (с, 2H), 4,09 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,38 – 2,13 (м, 2H), 2,09 – 1,70 (м, 7H), 1,70 – 1,57 (м, 1H), 1,51 – 1,15 (м, 6H), 1,12 – 0,74 (м, 3H).
121	612,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (с, 3H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,11 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,80 – 4,67 (м, 1H), 4,64 – 4,24 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 3,87 – 3,63 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,40 – 2,23 (м, 1H), 1,97 – 1,75 (м, 4H), 1,74 – 1,24 (м, 11H), 1,20 (с, 3H), 1,15 – 0,98 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
122	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,10 – 8,00 (м, 3H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,25 – 5,13 (м, 1H), 4,98 – 4,86 (м, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,83 – 3,46 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,66 – 2,56 (м, 1H), 2,39 – 2,24 (м, 1H), 2,15 – 1,98 (м, 1H), 1,89 – 1,74 (м, 3H), 1,68 – 1,56 (м, 1H), 1,51 – 0,74 (м, 15H), 0,60 – 0,42 (м, 1H).
123	582,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,33 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,10 – 8,03 (м, 3H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,80 – 5,69 (м, 1H), 5,38 – 5,13 (м, 3H), 5,02 – 4,92 (м, 1H), 4,56 – 4,42 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 2,83 (д, J = 14,9 Гц, 5H), 2,40 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,03 (м, 1H), 1,92 – 1,17 (м, 12H), 1,12 – 1,00 (м, 1H).
124	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 – 8,01 (м, 3H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,14 – 7,08 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,15 – 5,03 (м, 1H), 4,74 – 4,63 (м, 1H), 4,60 – 4,27 (м, 2H), 4,09 (с, 3H),3,80-3,60(м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,36 – 2,28 (м, 1H), 2,24 – 2,11 (м, 1H), 1,90 – 0,92 (м, 21H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
125	610,3	Существует в виде смеси ротамеров 7:3. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,14 (д, J = 8,1 Гц, 0,3H), 8,12 – 8,06 (м, 3H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 0,7H), 7,59 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 0,3H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 0,7H), 7,13 (с, 0,3H), 7,05 – 7,01 (м, 1,7H), 5,28 (дт, J = 8,0, 4,2 Гц, 1H), 4,96 – 4,84 (м, 0,3H), 4,81 – 4,62 (м, 1,7H), 4,59 – 4,33 (м, 2H), 4,12 (с, 0,9H), 4,11 (с, 2,1H), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,86 (м, 0,7H), 3,81 – 3,67 (м, 2H), 3,64 – 3,53 (м, 0,3H), 2,73 – 2,61 (м, 1H), 2,37 – 2,24 (м, 2H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 2,05 – 1,02 (м, 17H), 0,96 – 0,71 (м, 1H).
126	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 – 8,03 (м, 3H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,17 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,63 – 4,35 (м, 4H), 4,09 (с, 3H), 3,81 – 3,64 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,39 – 2,26 (м, 1H), 1,92 – 1,39 (м, 11H), 1,39 – 1,25 (м, 2H), 1,20 – 1,07 (м, 4H), 1,00 (с, 3H), 0,92 – 0,67 (м, 2H).
127	584,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,13 – 8,04 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,71 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,61 – 4,37 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,85 – 3,69 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,39 – 2,25 (м, 1H), 2,04 – 1,94 (м, 2H), 1,92 – 1,59 (м, 5H), 1,41 – 1,15 (м, 8H), 0,99 – 0,87 (м, 2H), 0,79 – 0,67 (м, 2H).
128	582,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 – 8,02 (м, 3H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,16 (дд, J = 8,2, 4,3 Гц, 1H), 4,71 – 4,58 (м, 1H), 4,51 – 4,37 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 4,06 – 3,91 (м, 4H), 3,81 – 3,62 (м, 1H), 2,81 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 2,47 – 2,36 (м, 2H), 2,37 – 2,22 (м, 1H), 2,10 – 1,70 (м, 8H), 1,69 – 1,56 (м, 1H), 1,55 – 1,40 (м, 2H), 1,34 (дд, J = 12,8, 4,4 Гц, 1H), 1,29 – 1,03 (м, 2H).
129	609,4	Существует в виде смеси ротамеров 2:8. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 – 7,91 (м, 3H), 7,69 (д, J = 8,3 Гц, 0,2H), 7,63 (д, J = 8,2 Гц, 0,8H), 7,57 (с, 0,8H), 7,49 (с, 0,2H), 7,13 – 7,00 (м, 2,2H), 6,97 (с, 0,8H), 5,30 – 5,23 (м, 0,8H), 5,20 – 5,13 (м, 0,2H), 4,75 – 4,35 (м, 3H), 4,30 – 4,19 (м, 1H), 4,11 (с, 0,6H), 4,10 (с, 2,4H), 4,02 – 3,93 (м, 4H), 3,83 – 3,56 (м, 2H), 2,86 – 2,74 (м, 1H), 2,38 – 2,26 (м, 2H), 2,17 – 1,10 (м, 18H), 0,66 – 0,49 (м, 1H).
130	624,3	Существует в виде смеси ротамеров 1:1. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 8,13 – 8,04 (м, 3H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,59 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 7,11 (с, 0,5H), 7,05 – 7,01 (м, 1H), 7,00 (с, 0,5H), 5,17 – 5,08 (м, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 0,5H), 4,75 – 4,63 (м, 0,5H), 4,61 – 4,35 (м, 3H), 4,12 (с, 1,5H), 4,10 (с, 1,5H), 4,00 (д, J = 1,8 Гц, 3H), 3,92 – 3,82 (м, 0,5H), 3,81 – 3,60 (м, 2,5H), 2,63 – 2,52 (м, 2H), 2,39 – 2,19 (м, 4H), 2,14 – 0,69 (м, 17H), 0,63 – 0,49 (м, 1H).
131	596,3	Как смесь ротамеров 1:1, 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,14 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 8,10 – 8,03 (м, 3H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,59 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 7,09 (с, 0,5H), 7,03 (с, 1H), 7,02 (с, 0,5H), 5,27 (д, J = 7,5 Гц, 0,5H), 5,13 (дд, J = 8,0, 4,6 Гц, 0,5H), 4,77 – 4,61 (м, 1H), 4,60 – 4,36 (м, 2H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,00 – 3,40 (м, 3H), 2,41 – 1,04 (м, 17H), 1,02 – 0,85 (м, 1H), 0,85 – 0,53 (м, 2H).
132	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,14 (д, J = 8,2 Гц, 0,3H), 8,12 – 8,06 (м, 3H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 0,7H), 7,59 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 0,3H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 0,7H), 7,11 (с, 0,3H), 7,03 (с, 1H), 7,00 (с, 0,7H), 5,40 – 5,34 (м, 0,3H), 5,29 – 5,22 (м, 0,7H), 4,88 – 4,78 (м, 0,3H), 4,69 – 4,27 (м, 3,7H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,99 – 3,91 (м, 0,7H), 3,83 – 3,52 (м, 4,3H), 3,39 – 3,29 (м, 0,3H), 3,26 – 3,14 (м, 0,7H), 3,07 – 2,90 (м, 1H), 2,39 – 2,04 (м, 4H), 1,98 – 1,56 (м, 8H), 1,52 – 1,09 (м, 4H).
133	598,3	Существует в виде смеси ротамеров 1:1. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 8,09 (с, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 7,59 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 7,11 (с, 0,5H), 7,06 – 6,99 (м, 1,5H), 5,26 – 5,19 (м, 1H), 4,65 (т, J = 13,3 Гц, 0,5H), 4,55 – 4,31 (м, 4,5H), 4,12 (с, 1,5H), 4,10 (с, 1,5H), 4,00 (с, 3H), 3,91 – 3,69 (м, 3H), 3,65 (д, J = 12,6 Гц, 0,5H), 3,60 – 3,36 (м, 2,5H), 2,49 – 2,25 (м, 4H), 2,01 – 1,56 (м, 6H), 1,53 – 1,10 (м, 3,5H), 1,04 – 0,89 (м, 0,5H).
134	636,4	Существует в виде соотношения ротамеров 7:3. 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 8,2 Гц, 0,3H), 8,11 – 7,99 (м, 3,7H), 7,59 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,1 Гц, 0,3H), 7,14 (д, J = 7,6 Гц, 0,7H), 7,13 (с, 0,3H), 7,03 (с, 1,7H), 5,43 – 5,36 (м, 1H), 4,92 – 4,70 (м, 1H), 4,57 – 4,38 (м, 2H), 4,14 (с, 0,9H), 4,12 (с, 2,1H), 4,00 (с, 3H), 3,89 – 3,62 (м, 3H), 2,43 – 2,35 (м, 1H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 1,92 – 0,79 (м, 18H), 0,70 – 0,50 (м, 3H), 0,34 – 0,23 (м, 1H).
135	622,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 – 7,99 (м, 4H), 7,59 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 – 6,99 (м, 2H), 5,31 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 97,4 Гц, 4H), 4,19 – 3,67 (м, 9H), 2,36 – 2,26 (м, 1H), 2,09 – 1,96 (м, 2H), 1,82 (с, 4H), 1,68 – 0,93 (м, 13H), 0,73 – 0,65 (м, 1H), 0,53 – 0,43 (м, 1H).
136	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,33 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,12 – 7,99 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 7,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,27 – 5,16 (м, 1H), 5,06 – 4,92 (м, 1H), 4,58 – 4,30 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,80 – 3,67 (м, 1H), 2,70 – 2,59 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,16 – 2,00 (м, 1H), 1,91 – 1,75 (м, 4H), 1,71 – 1,58 (м, 1H), 1,53 – 0,75 (м, 14H), 0,58 – 0,42 (м, 1H).
137	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 – 7,99 (м, 4H), 7,88 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 5,16 – 5,04 (м, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 1H), 4,61 – 4,32 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,81 – 3,66 (м, 1H), 2,39 – 2,25 (м, 1H), 2,25 – 2,14 (м, 1H), 1,92 – 0,94 (м, 20H).
138	610,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 – 7,98 (м, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,44 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,70 – 4,33 (м, 4H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,81 – 3,66 (м, 1H), 3,46 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,65 – 2,55 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 2,26 – 2,11 (м, 1H), 1,94 – 0,89 (м, 19H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
139	610,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,11 – 8,00 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 5,50 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 5,30 – 5,15 (м, 1H), 4,65 – 4,24 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,80 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,77 – 3,64 (м, 1H), 2,39 – 2,18 (м, 3H), 2,13 – 2,01 (м, 1H), 1,91 – 1,75 (м, 2H), 1,76 – 1,58 (м, 2H), 1,45 – 1,20 (м, 5H), 1,01 – 0,77 (м, 2H), 0,62 – 0,45 (м, 2H), 0,29 – 0,11 (м, 3H), -0,18 – -0,29 (м, 1H).
140	600,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,38 – 5,26 (м, 1H), 5,00 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,31 – 3,20 (м, 2H), 3,20 – 3,05 (м, 3H), 2,37 – 2,23 (м, 1H), 2,14 – 1,94 (м, 2H), 1,81 – 1,67 (м, 2H), 1,66 – 1,51 (м, 2H), 1,36 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,04 – 0,89 (м, 2H), 0,81 (с, 3H), 0,76 – 0,48 (м, 3H), 0,16 (с, 3H).
141	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,13 – 8,01 (м, 4H), 7,59 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,40 – 5,24 (м, 1H), 5,00 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,61 – 4,27 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,79 – 3,67 (м, 1H), 2,41 – 2,22 (м, 3H), 2,14 – 2,05 (м, 1H), 1,91 – 1,56 (м, 5H), 1,43 – 1,30 (м, 5H), 1,05 – 0,89 (м, 2H), 0,81 (с, 3H), 0,76 – 0,63 (м, 2H), 0,63 – 0,52 (м, 1H), 0,15 (с, 3H).
142	608,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,37 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,11 – 8,05 (м, 3H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 – 7,60 (м, 1H), 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,21 – 5,11 (м, 1H), 4,88 (дд, J = 13,7, 5,4 Гц, 1H), 4,77 – 4,66 (м, 1H), 4,60 – 3,63 (м, 9H), 2,39 – 2,25 (м, 1H), 2,08 – 1,92 (м, 2H), 1,92 – 1,70 (м, 3H), 1,69 – 1,29 (м, 7H), 1,07 – 0,97 (м, 2H), 0,92 – 0,71 (м, 2H), 0,70 – 0,57 (м, 1H), 0,32 (к, J = 5,4 Гц, 1H), 0,19 – 0,05 (м, 1H).
143	608,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,12 – 8,00 (м, 3H), 7,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,05 – 4,90 (м, 2H), 4,52 – 4,40 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,97 – 3,62 (м, 3H), 2,38 – 2,27 (м, 1H), 1,92 – 1,76 (м, 5H), 1,66 – 1,56 (м, 1H), 1,53 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,40 – 1,21 (м, 2H), 1,00 – 0,71 (м, 3H), 0,64 – 0,31 (м, 6H).
144	596,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,09 – 7,99 (м, 4H), 7,61 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,17 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,90 – 4,79 (м, 1H), 4,79 – 4,66 (м, 1H), 4,62 – 4,35 (м, 3H), 4,15 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,82 – 3,67 (м, 1H), 2,39 – 2,24 (м, 2H), 2,24 – 2,11 (м, 1H), 1,89 – 1,73 (м, 4H), 1,66 – 1,28 (м, 10H), 0,90 – 0,78 (м, 1H), 0,69 – 0,55 (м, 1H), 0,18 – 0,09 (м, 1H), -0,53 – -0,65 (м, 1H).
145	624,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 – 8,02 (м, 4H), 7,79 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,10 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,81 – 4,72 (м, 1H), 4,69 – 4,58 (м, 1H), 4,57 – 4,34 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,85 – 3,64 (м, 1H), 2,38 – 2,24 (м, 1H), 1,92 – 1,18 (м, 14H), 1,12 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,74 – 0,59 (м, 2H), 0,25 – 0,15 (м, 1H), -0,35 – -0,48 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
146	601,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,00 (шир. с, 3H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,33 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,08 – 4,99 (м, 1H), 4,73 – 4,63 (м, 1H), 4,48 – 4,39 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,53 – 3,42 (м, 1H), 3,36 – 3,03 (м, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,08 – 2,98 (м, 1H), 1,89 – 1,71 (м, 2H), 1,67 – 1,48 (м, 5H), 1,49 – 1,39 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,32 – 1,09 (м, 5H), 1,04 – 0,90 (м, 1H).
147	650,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,62 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 7,9 Гц, 1H),7,93 (шир. с, 3H), 7,54 – 7,47 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 7,9, 7,9 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,45 – 5,35 (м, 1H), 4,95 – 4,81 (м, 1H), 4,69 – 4,57 (м, 1H), 4,21 – 4,14 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,07 – 3,99 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,07 – 1,85 (м, 2H), 1,83 – 1,58 (м, 4H), 1,53 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,49 – 1,33 (м, 4H), 1,27 – 1,10 (м, 3H), 0,72 – 0,59 (м, 2H).
148	599,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 3H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,11 – 5,00 (м, 1H), 4,69 – 4,56 (м, 1H), 4,23 – 4,13 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,35 – 3,02 (м, 4H), 2,14 – 1,95 (м, 3H), 1,83 – 1,52 (м, 5H), 1,51 – 1,36 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,19 – 1,01 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
149	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,50 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,10 – 5,00 (м, 1H), 4,97 (дд, J = 14,2, 4,1 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 14,2, 3,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,78 – 3,70 (м, 1H), 3,50– 3,42 (м, 2H), 3,33– 3,05 (м, 4H), 2,75 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 2,61– 2,56 (м, 1H), 2,14 – 1,96 (м, 2H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,67 – 1,52 (м, 2H), 1,49 – 1,37 (м, 1H), 1,46 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,32 – 0,10 (м, 2H), 0,09 – 0,00 (м, 1H).
150	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,54 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,02 – 4,94 (м, 1H), 4,68 (дд, J = 14,0, 3,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,04 – 3,94 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,67 – 3,55 (м, 2H), 3,41 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,35 – 3,09 (м, 3H), 2,83 (дд, J = 11,1, 8,3 Гц, 1H), 2,70 – 2,60 (м, 1H), 2,12 (ддд, J = 15,0, 5,0, 2,5 Гц, 1H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 1,85 – 1,70 (м, 2H), 1,67 – 1,53 (м, 2H), 1,44 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,01 – 0,89 (м, 1H), 0,52 – 0,44 (м, 1H), 0,37 – 0,29 (м, 1H).
151	570,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,09 (дк, J = 9,2, 7,2 Гц, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,26 – 4,17 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,35 – 3,06 (м, 3H), 2,25 – 2,10 (м, 1H), 2,08 – 1,97 (м, 1H), 1,91 – 1,65 (м, 4H), 1,64 – 1,43 (м, 2H), 1,48 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,06 – 0,96 (м, 1H), 0,95 – 0,82 (м, 2H), 0,71 – 0,58 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
152	582,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,07 (шир. с, 3H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,15 – 5,03 (м, 1H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,45 (шир. с, 2H), 4,29 – 4,18 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,35 – 2,25 (м, 1H), 2,23 – 2,09 (м, 1H), 1,92 – 1,51 (м, 9H), 1,48 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,07 – 0,97 (м, 1H), 0,95 – 0,82 (м, 2H), 0,69 – 0,60 (м, 1H).
153	630,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,26 – 5,11 (м, 1H), 4,83 – 4,72 (м, 1H), 4,46 – 4,33 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,38 – 3,01 (м, 5H), 2,07 – 1,96 (м, 1H), 1,95 – 1,69 (м, 3H), 1,69 – 1,53 (м, 3H), 1,51 – 1,39 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,28 (м, 2H), 1,26 (с, 3H), 1,23 – 1,12 (м, 1H), 1,00 (с, 3H).
154	630,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,04 – 4,94 (м, 1H), 4,92 – 4,80 (м, 1H), 4,49 – 4,38 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,73 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,31 – 3,08 (м, 2H), 2,10 – 1,85 (м, 3H), 1,83 – 1,68 (м, 2H), 1,67 – 1,49 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,26 (м, 4H), 1,25 (с, 3H), 1,02 – 0,88 (м, 1H), 0,84 – 0,69 (м, 1H), 0,80 (с, 3H).
155	597,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,25 – 5,15 (м, 1H), 4,68 – 4,56 (м, 1H), 4,29 – 4,18 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,34 – 3,00 (м, 3H), 2,42 – 2,30 (м, 1H), 2,07 – 1,85 (м, 1H), 1,85 – 1,68 (м, 3H), 1,26 – 1,52 (м, 2H), 1,51 – 1,33 (м, 4H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,25 – 1,07 (м, 3H), 1,06 – 0,95 (м, 1H), 0,84 – 0,73 (м, 1H), 0,68 – 0,57 (м, 1H), 0,38 – 0,28 (м, 1H).
156	601,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,51 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,25 – 5,06 (м, 1H), 4,79 – 4,65 (м, 1H), 4,35 – 4,24 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,38 – 3,02 (м, 4H), 2,61 – 2,50 (м, 1H), 2,36 – 2,20 (м, 1H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,83 – 1,71 (м, 1H), 1,69 – 1,52 (м, 4H), 1,54 – 1,42 (м, 1H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,36 – 1,20 (м, 1H), 1,18 (с, 3H), 0,65 – 0,49 (м, 1H).
157	584,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,06 – 4,93 (м, 1H), 4,78 – 4,64 (м, 1H), 4,65 – 4,54 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,37 – 2,97 (м, 4H), 2,09 – 1,97 (м, 1H), 1,92 – 1,81 (м, 1H), 1,81 – 1,72 (м, 1H), 1,70 – 1,48 (м, 7H), 1,47– 1,32 (м, 1H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,29 – 1,11 (м, 1H), 0,91 – 0,81 (м, 1H), 0,79 – 0,59 (м, 2H), 0,53 – 0,44 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
158	584,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,41 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,75 – 4,52 (м, 2H), 4,53 – 4,43 (м, 1H),4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,35 – 3,02 (м, 4H), 2,08 – 1,97 (м, 1H), 1,88 – 1,76 (м, 2H), 1,74 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,71 – 1,36 (м, 5H), 1,35 – 1,26 (м, 3H), 0,92 – 0,83 (м, 2H), 0,82 – 0,65 (м, 1H), 0,49 (дд, J = 7,8, 2,9 Гц, 1H).
159	623,8	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 3H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,23 – 5,13 (м, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,34 – 4,21 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,84 (м, 1H), 3,33 – 3,07 (м, 1H), 2,41 – 2,29 (м, 1H), 2,08 – 1,96 (м, 1H), 1,85 – 1,70 (м, 2H), 1,70 – 1,52 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 – 1,32 (м, 4H), 1,26 – 0,92 (м, 6H), 0,85 – 0,71 (м, 2H), 0,67 – 0,58 (м, 1H), 0,54 – 0,44 (м, 1H), 0,37 – 0,27 (м, 1H).
160	625,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,59 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,09 – 4,99 (м, 1H), 4,90 – 4,78 (м, 1H), 4,28 – 4,15 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,91 – 3,83 (м, 1H), 3,32 – 3,01 (м, 4H), 2,13 – 1,92 (м, 2H), 1,79 – 1,70 (м, 1H), 1,69 – 1,52 (м, 3H), 1,49 – 1,28 (м, 4H), 1,46 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,16 – 0,92 (м, 4H), 0,94 (с, 3H), 0,83 – 0,71 (м, 1H), 0,51 – 0,40 (м, 1H).
161	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,18 – 5,10 (м, 1H), 5,07 (дд, J = 14,1, 4,2 Гц, 1H), 4,92 (дд, J = 14,1, 2,6 Гц, 1H), 4,23 – 4,13 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,56 – 3,49 (м, 1H), 3,33 – 3,12 (м, 2H), 2,70 – 2,54 (м, 2H), 2,15 – 1,97 (м, 2H), 2,15 – 1,96 (м, 2H), 1,48 – 1,37 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,82 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,02 – -0,04 (м, 1H), -0,04 – -0,11 (м, 1H), -0,16 – -0,25 (м, 1H).
162	600,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,51 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,04 – 4,93 (м, 1H), 4,80 (дд, J = 14,1, 4,2 Гц, 1H), 4,60 (дд, J = 14,1, 5,6 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,68 – 3,61 (м, 1H), 3,41 – 3,09 (м, 5H), 2,15 – 1,95 (м, 3H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,65 – 1,52 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,78 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,56 – 0,48 (м, 1H), 0,31 – 0,24 (м, 1H), 0,01 – -0,03 (м, 1H).
163	584,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,29 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,22 – 5,00 (м, 1H), 4,91 (дд, J = 14,1, 4,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 14,1, 5,2 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,65 – 3,37 (м, 3H), 3,34 – 3,06 (м, 3H), 2,40 – 2,33 (м, 1H), 2,09 – 1,97 (м, 1H), 1,87 – 1,68 (м, 2H), 1,66 – 1,41 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,18 – 1,02 (м, 1H), 0,90 – 0,76 (м, 1H), 0,65 – 0,52 (м, 1H), 0,10 – 0,01 (м, 1H), 0,00 – -0,14 (м, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
164	583,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,68 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,02 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,02 – 4,89 (м, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,23 – 4,13 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,85 – 3,58 (м, 3H), 3,29 – 3,06 (м, 2H), 2,07 – 1,95 (м, 1H), 1,92 – 1,65 (м, 3H), 1,65 – 1,51 (м, 3H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,22 (м, 2H), 0,97 – 0,90 (м, 1H), 0,87 – 0,65 (м, 2H), 0,58 – 0,51 (м, 1H).
165	583,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 6,9 Гц, 0,6H 1-й ротамер), 7,95 (шир. с, 3H), 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 0,4H 2-й ротамер), 7,62 (с, 0,4H 2-й ротамер), 7,60 (с, 0,6H 1-й ротамер), 7,58 (д, J = 8,3 Гц, 0,6H 1-й ротамер),), 7,54 (д, J = 6,1 Гц, 0,4H 2-й ротамер), 7,40 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,6 Гц, 0,4H 2-й ротамер), 7,12 (д, J = 8,6 Гц, 0,6H 1-й ротамер), 7,04 (с, 0,4H 2-й ротамер), 7,01 (с, 0,6H 1-й ротамер), 6,95 (с, 1H), 5,06 – 4,95 (м, 1H), 4,78 – 4,63 (м, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 1H), 4,29 – 4,17 (м, 1H), 4,11 (с, 1,8H 1-й ротамер), 4,10 (с, 1,2H 2-й ротамер), 3,99 (с, 3H), 3,36 – 3,06 (м, 3H), 2,07 – 1,96 (м, 2H), 1,86 – 1,70 (м, 1H), 1,75 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,70 – 1,49 (м, 4H), 1,47 – 1,30 (м, 4H), 1,20 – 1,02 (м, 1H), 1,02 – 0,72 (м, 2H), 0,61 – 0,27 (м, 1H).
166	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,42 (с, 0,5H), 7,39 (с, 0,5H), 7,24 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 7,01 (с, 0,5H), 6,96 (с, 0,5H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 0,5H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 0,5H), 5,22 (дд, J = 14,1, 3,7 Гц, 0,5H), 5,19 – 5,11 (м, 0,5H), 5,09 – 4,98 (м, 1H), 4,82 (дд, J = 14,1, 4,9 Гц, 0,5H), 4,40 (дд, J = 14,1, 6,1 Гц, 0,5H), 4,13 (с, 1,5H), 4,09 (с, 1,5H), 4,00 (с, 1,5H), 3,99 (с, 1,5H), 3,34 – 3,06 (м, 4H), 2,21 – 1,98 (м, 2H), 1,83 – 1,49 (м, 2H), 1,48 (д, J = 7,1, 1,5H), 1,48 (д, J = 7,1, 1,5H), 1,43 – 0,96 (м, 3H), 0,94 – 0,77 (м, 3H), 0,71 – 0,54 (м, 2H), 0,45 – 0,29 (м, 1H), 0,18 – 0,11 (м, 1H), 0,10 – -0,02 (м, 1H), -0,13 – -0,21 (м, 1H), -0,29 – -0,36 (м, 1H), -0,46 – -0,58 (м, 1H).
167	596,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,06 – 4,99 (м, 1H), 4,96 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,97 – 3,38 (м, 2H), 3,32 – 3,09 (м, 3H), 2,13 – 1,86 (м, 4H), 1,83 – 1,70 (м, 1H), 1,67 – 1,52 (м, 3H), 1,48 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,27 – 1,16 (м, 1H), 1,14 – 1,06 (м, 1H), 0,78 – 0,68 (м, 1H), 0,63 – 0,46 (м, 3H), 0,25 – 0,16 (м, 1H), 0,04 – -0,02 (м, 1H).
168	596,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,18 – 5,01 (м, 1H), 4,76 – 4,09 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,01 – 3,92 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,36 – 3,01 (м, 3H), 2,08 – 1,97 (м, 2H), 1,94 – 1,85 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,66 – 1,64 (м, 1H), 1,54 – 1,42 (м, 1H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,36 – 1,28 (м, 1H), 1,16 – 1,09 (м, 1H), 0,88 – 0,79 (м, 1H), 0,73 – 0,53 (м, 5H), 0,57 - 0,43 (м, 1H), 0,23 - 0,14 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
169	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (шир. с, 1H), 7,85 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,81 (шир. с, 3H), 7,68 – 7,58 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,16 – 5,06 (м, 1H), 4,95 – 4,82 (м, 1H), 4,71 – 4,59 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,38 – 3,01 (м, 4H), 2,11 – 1,86 (м, 2H), 1,87 – 1,48 (м, 5H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,26 (м, 3H), 1,28 – 1,22 (м, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 2H), 0,98 – 0,86 (м, 1H), 0,95 (с, 3H), 0,63 – 0,49 (м, 1H).
170	624,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,14 – 5,05 (м, 1H), 4,62 – 4,50 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,35 – 3,04 (м, 4H), 2,92 – 2,80 (м, 1H), 2,76 – 2,65 (м, 1H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,87 – 1,69 (м, 3H), 1,68 – 1,46 (м, 2H), 1,55 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,28 – 1,06 (м, 1H).
171	620,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,66 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,34 – 5,25 (м, 1H), 5,00– 4,88 (м, 1H), 4,80 – 4,70 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,15 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,37 – 3,04 (м, 3H), 2,48 – 2,39 (м, 2H), 2,07 – 1,89 (м, 3H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,66 – 1,50 (м, 1H), 1,59 (д, J = 6,5 Гц, 3H).
172	624,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,50 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,39 – 5,29 (м, 1H), 4,77 – 4,67 (м, 2H), 4,61 – 4,50 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,36 – 3,04 (м, 3H), 2,60 – 2,50 (м, 1H), 2,38 – 2,24 (м, 1H), 2,09 – 1,92 (м, 1H), 1,82 – 1,51 (м, 4H), 1,57 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,29 – 1,14 (м, 1H), 1,14 – 0,96 (м, 1H).
173	629,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,00 (шир. с, 3H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,12 – 5,01 (м, 1H), 4,67 – 4,57 (м, 1H), 4,24 – 4,13 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,74 – 3,68 (м, 1H), 3,60 – 3,50 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,13 – 1,89 (м, 2H), 1,81 – 1,57 (м, 3H), 1,52 – 1,32 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,19 – 0,99 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
174	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,06 – 4,96 (м, 1H), 4,75 – 4,55 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,74 – 3,68 (м, 1H), 3,62 – 3,49 (м, 2H), 3,45 – 3,35 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,01 – 1,71 (м, 3H), 1,70 – 1,48 (м, 4H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,32 (м, 1H), 1,27 – 1,14 (м, 1H), 0,92 – 0,81 (м, 1H), 0,78 – 0,59 (м, 2H), 0,52 – 0,43 (м, 1H).
175	628,3	^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,96 – 4,85 (м, 1H), 4,63 – 4,52 (м, 1H), 4,52 – 4,44 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,76 – 3,68 (м, 1H), 3,63 – 3,47 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,02 – 1,83 (м, 3H), 1,82 – 1,56 (м, 3H), 1,55 – 1,43 (м, 3H), 1,51 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,41 – 1,19 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 0,36 (дд, J = 6,5, 4,4 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
176	614,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,65 (шир. с, 2H), 8,45 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,16 – 5,05 (м, 1H), 4,96 – 4,82 (м, 1H), 4,75 – 4,59 (м, 1H), 4,22 – 4,13 (м, 1H), 3,88 – 3,76 (м, 1H), 3,44 – 3,32 (м, 1H), 3,28 – 3,17 (м, 1H), 2,95 – 2,78 (м, 2H), 2,03 – 1,86 (м, 3H), 1,80 – 1,52 (м, 4H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,23 (м, 3H), 1,22 (с, 4H), 1,17 – 0,99 (м, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,92 – 0,83 (м, 1H), 0,59 – 0,48 (м, 1H).
177	572,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,14 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,72 (шир. с, 2H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,18 – 5,08 (м, 1H), 4,91 – 4,77 (м, 2H), 4,47 – 4,36 (м, 2H), 4,26 – 4,14 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 1,93 (т, J = 12,4 Гц, 1H), 1,76 – 1,61 (м, 2H), 1,54 – 1,28 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 1,03 (м, 2H), 0,95 (с, 4H).
178	617,9	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 (шир. с, 2H), 8,72 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,96 – 4,88 (м, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 1H), 4,69 – 4,59 (м, 1H), 4,51 – 4,39 (м, 1H), 4,24 – 4,15 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,51 – 3,31 (м, 2H), 3,15 – 2,91 (м, 3H), 2,40 – 2,31 (м, 2H), 2,14 – 2,02 (м, 1H), 2,00 – 1,73 (м, 2H), 1,71 – 1,55 (м, 1H), 1,54 – 1,35 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,20 – 1,04 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
179	632,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (шир. с, 2H), 8,65 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,16 – 5,06 (м, 1H), 4,96 – 4,84 (м, 2H), 4,81 – 4,73 (м, 1H), 4,71 – 4,60 (м, 1H), 4,42 – 4,35 (м, 1H), 3,52 – 3,28 (м, 2H), 3,13 – 2,90 (м, 2H), 2,42 – 2,27 (м, 1H), 2,00 – 1,83 (м, 2H), 1,77 – 1,49 (м, 2H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 – 1,22 (м, 5H), 1,22 (с, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,93 – 0,83 (м, 1H), 0,60 – 0,49 (м, 1H).
180	642,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,62 (шир. с, 2H), 8,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,15 – 5,05 (м, 1H), 4,95 – 4,86 (м, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,61 – 4,51 (м, 2H), 4,50 – 4,36 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,49 – 3,36 (м, 2H), 3,14 – 2,81 (м, 3H), 2,78 – 2,64 (м, 2H), 1,98 – 1,72 (м, 2H), 1,67 – 1,54 (м, 2H), 1,54 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,29 – 1,14 (м, 2H).
181	642,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 (шир. с, 2H), 8,72 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,39 – 5,29 (м, 1H), 4,97– 4,67 (м, 3H), 4,63 – 4,36 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,50– 3,34 (м, 2H), 3,14 – 2,91 (м, 2H), 2,64 – 2,51 (м, 1H), 2,42 – 2,27 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2H), 2,06 – 1,86 (м, 2H), 1,86 – 1,74 (м, 1H), 1,73 – 1,62 (м, 1H), 1,57 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,28 – 1,21 (м, 1H), 1,17 – 1,03 (м, 1H).
182	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 (с, 2H), 8,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,08 – 4,95 (м, 1H), 4,94 – 4,70 (м, 3H), 4,51 – 4,35 (м, 1H), 3,96 – 3,79 (м, 1H), 3,51 – 3,30 (м, 2H), 3,13 – 2,89 (м, 2H), 2,40 – 2,26 (м, 1H), 2,04 – 1,80 (м, 2H), 1,73 – 1,31 (м, 5H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,31 – 1,08 (м, 3H), 0,95 – 0,82 (м, 2H), 0,78 – 0,54 (м, 3H), 0,52 – 0,42 (м, 1H).
183	643,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,76 (шир. с, 2H), 8,71 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,39 – 5,29 (м, 1H), 4,98 – 4,76 (м, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,62 – 4,51 (м, 1H), 4,51 – 4,40 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,13 (с, 3H), 4,09 – 3,99 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,51 – 3,32 (м, 2H), 3,16 – 2,92 (м, 2H), 2,91 – 2,53 (м, 3H), 2,44 – 2,29 (м, 1H), 2,04 – 1,63 (м, 3H), 1,59 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,37 – 1,15 (м, 2H).
184	602,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (шир. с, 2H), 8,71 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,07 – 4,97 (м, 1H), 4,92 (тд, J = 9,4, 4,5 Гц, 1H), 4,80 (тд, J = 9,4, 4,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,63 (м, 1H), 4,62 – 4,52 (м, 1H), 4,52 – 4,38 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,51 – 3,34 (м, 2H), 3,14 – 2,88 (м, 2H), 2,41 – 2,31 (м, 1H), 2,02 – 1,81 (м, 2H), 1,75 – 1,53 (м, 5H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 – 1,11 (м, 1H), 0,92 – 0,81 (м, 1H), 0,77 – 0,60 (м, 2H), 0,54 – 0,43 (м, 1H).
185	643,5	^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (шир. с, 2H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,20 – 5,10 (м, 1H), 4,97 – 4,88 (м, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,59 – 4,36 (м, 3H), 4,16 (с, 3H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,50 – 3,28 (м, 1H), 3,16 – 2,88 (м, 1H), 2,87 – 2,61 (м, 2H), 2,42 – 2,26 (м, 1H), 2,01 – 1,79 (м, 2H), 1,75 – 1,41 (м, 2H), 1,58 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 – 1,14 (м, 2H), 1,08 – 0,92 (м, 1H).
186	674,7	^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,92 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,84 – 8,72 (м, 1H), 8,75 (шир. с, 2H), 8,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 4H), 7,28 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,26 – 7,21 (м, 2H), 5,36 – 5,10 (м, 3H), 4,97 – 4,74 (м, 1H), 4,49 – 4,37 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,51 – 3,31 (м, 1H), 3,14 – 2,88 (м, 2H), 2,41 – 2,21 (м, 2H), 1,97 – 1,83 (м, 1H), 1,73 – 1,55 (м, 1H), 1,54 – 1,39 (м, 1H),1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,28 – 1,05 (м, 1H).
187	616,7	^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (шир. с, 2H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,06 – 7,99 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,22 (д, 7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, 8,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,97 – 4,86 (м, 1H), 4,91 – 4,76 (м, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 1H), 4,53 – 4,37 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,50 – 3,30 (м, 1H), 3,18 – 2,87 (м, 2H), 2,40 – 2,32 (м, 1H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2,00 – 1,85 (м, 2H), 1,74 – 1,58 (м, 3H), 1,57 – 1,44 (м, 2H), 1,51 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,44 – 1,22 (м, 4H), 1,16 (с, 3H), 0,40 – 0,33 (м, 1H).
188	574,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,88 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,86 (шир. с, 2H), 8,68 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,09 – 4,98 (м, 1H), 4,97 – 4,70 (м, 3H), 4,51 – 4,43 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,47 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,40 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,15 – 2,96 (м, 2H), 2,44 – 2,30 (м, 1H), 2,03 – 1,53 (м, 7H), 1,53 – 1,39 (м, 1H),1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,37 – 1,19 (м, 1H), 0,90 – 0,82 (м, 1H), 0,77 – 0,59 (м, 2H), 0,52 – 0,45 (м, 1H).
189	670,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (шир. с, 2H), 8,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,85 – 5,73 (м, 1H), 5,26 – 5,16 (м, 1H), 5,12 – 5,00 (м, 1H), 4,94 – 4,69 (м, 1H), 4,46 – 4,35 (м, 1H), 4,12 – 4,01 (м, 1H), 3,43 (дд, J = 37,5, 12,5 Гц, 2H), 3,28 – 2,86 (м, 2H), 2,43 – 2,28 (м, 1H), 2,23 – 2,02 (м, 2H), 2,01 – 1,87 (м, 2H), 1,70 – 1,50 (м, 2H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 – 1,18 (м, 2H), 1,15 – 0,99 (м, 2H), 0,90 – 0,81 (м, 1H), 0,73 – 0,57 (м, 1H), 0,54 – 0,44 (м, 3H).
190	641,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,38 (шир. с, 1H), 8,89 (шир. с, 1H), 8,05 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,12 – 4,99 (м, 1H), 4,69 – 4,54 (м, 2H), 4,25 – 4,14 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,05 – 3,94 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,78 – 3,53 (м, 3H), 3,38 – 2,97 (м, 2H), 2,14 – 2,00 (м, 1H), 1,92 – 1,80 (м, 2H), 1,75 – 1,62 (м, 2H), 1,49 – 1,30 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,24 (с, 2H), 1,18 – 0,99 (с, 5H), 0,94 (с, 3H).
191	635,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,00 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,72 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,06 – 7,99 (м, 2H), 7,62 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,08 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,12 – 5,02 (м, 1H), 5,01 – 4,85 (м, 1H), 4,71 – 4,58 (м, 1H), 4,23 – 4,14 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,60 – 3,44 (м, 4H), 3,28 – 3,07 (м, 2H), 2,41 – 2,21 (м, 1H), 2,15 – 2,01 (м, 1H), 1,86 – 1,74 (м, 1H), 1,71 – 1,58 (м, 1H), 1,54 – 1,36 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 4H), 1,25 (с, 3H), 1,19 – 1,04 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
192	668,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,33 (шир. с, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,18 – 5,05 (м, 1H), 4,90 – 4,74 (м, 1H), 4,50 – 4,34 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,55 (шир. с, 1H), 3,29 – 3,03 (м, 2H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,14 – 1,85 (м, 2H), 1,75 – 1,54 (м, 2H), 1,52 – 1,26 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 1,00 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
193	618,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (шир. с, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,17 – 5,08 (м, 1H), 4,94 (шир. с, 1H), 4,87 – 4,77 (м, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,88 – 3,66 (м, 4H), 3,49 – 3,33 (м, 1H), 3,06 – 2,84 (м, 1H), 2,42 – 2,31 (м, 1H), 2,00 – 1,84 (м, 1H), 1,85 – 1,52 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,27 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,16 – 1,00 (м, 1H), 0,95 (с, 3H).
194	632,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (шир. с, 3H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (шир. с, 1H), 7,86 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,76 – 7,66 (м, 1H), 7,63 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,16 – 5,06 (м, 1H), 5,03 – 4,55 (м, 4H), 3,91 – 3,77 (м, 2H), 3,46 – 3,29 (м, 2H), 3,19 – 2,81 (м, 2H), 2,43 – 2,27 (м, 1H), 2,02 – 1,52 (м, 4H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,24 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,15 – 0,99 (м, 2H), 0,94 (с, 3H), 0,65 – 0,47 (м, 1H).
195	616,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (шир. с, 3H), 7,83 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,72 (шир. с, 1H), 5,18 – 5,08 (м, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,51 – 4,32 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,09 – 4,01 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,60 – 3,28 (м, 4H), 1,93 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 1,86 – 1,53 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,26 (м, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 1,00 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
196	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (шир. с, 3H), 7,84 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,19 – 5,05 (м, 1H), 4,88 – 4,77 (м, 1H), 4,45 – 4,33 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,89 – 3,69 (м, 1H), 3,49 – 3,33 (м, 2H), 3,24 – 3,08 (м, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 1,99 – 1,86 (м, 1H), 1,74 – 1,53 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 – 1,27 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 1,03 (м, 2H), 1,01 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,95 (с, 3H).
197	604,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,47 (шир. с, 1H), 9,26 (шир. с, 1H), 8,69 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,49 – 5,32 (м, 1H), 5,17 – 5,07 (м, 1H), 4,88 – 4,61 (м, 2H), 4,48 – 4,37 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,81 – 3,55 (м, 3H), 3,54 – 3,41 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 1,75 – 1,61 (м, 1H), 1,53 – 1,28 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 1,02 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
198	604,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,42 (шир. с, 1H), 9,02 (шир. с, 1H), 8,76 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,09 – 8,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,43 – 5,24 (м, 1H), 5,18 – 5,08 (м, 1H), 4,90 – 4,68 (м, 2H), 4,49 – 4,37 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,83 – 3,53 (м, 3H), 3,49 – 3,34 (м, 1H), 1,93 (т, J = 12,4 Гц, 1H), 1,75 – 1,60 (м, 2H), 1,54 – 1,28 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,16 – 1,04 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
199	604,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,43 (шир. с, 1H), 9,03 (шир. с, 1H), 8,76 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,44 – 5,23 (м, 1H), 5,18 – 5,08 (м, 1H), 4,89 – 4,69 (м, 2H), 4,52 – 4,37 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,72 – 3,55 (м, 3H), 3,50 – 3,37 (м, 1H), 1,93 (т, J = 12,4 Гц, 1H), 1,75 – 1,59 (м, 2H), 1,53 – 1,27 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,19 – 1,01 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
200	605,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,43 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,67 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,48 – 5,32 (м, 1H), 5,19 – 5,07 (м, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,49 – 4,36 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,78 – 3,56 (м, 3H), 3,55 – 3,42 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 1,75 – 1,59 (м, 2H), 1,53 – 1,27 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 1,00 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
201	612,7	^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,58 (шир. с, 1H), 8,34 (шир. с, 1H), 8,09 – 8,04 (м, 2H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,18 – 5,07 (м, 1H), 4,88 – 4,77 (м, 1H), 4,50 – 4,38 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,65 – 3,51 (м, 1H), 3,15 – 2,96 (м, 2H), 2,01 – 1,85 (м, 1H), 1,77 – 1,61 (м, 3H), 1,49 – 1,22 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,14 – 1,02 (м, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,96 – 0,85 (м, 1H), 0,66 – 0,59 (м, 1H).
202	612,7	
203	612,6	^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (шир. с, 2H), 8,42 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,18 – 5,07 (м, 1H), 4,97 – 4,74 (м, 2H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,62 – 3,52 (м, 1H), 3,30 – 3,18 (м, 1H), 3,01 – 2,99 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,75 – 1,61 (м, 3H), 1,53 – 1,27 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,16 – 1,01 (м, 2H), 0,95 (с, 3H), 0,88 – 0,76 (м, 2H).
204	636,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,14 (шир. с, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,18 – 5,07 (м, 1H), 4,89 – 4,75 (м, 1H), 4,36 – 4,35 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,58 –3,41 (м, 1H), 3,40 – 3,29 (м, 1H), 2,63 – 2,50 (м, 1H), 2,31 – 2,11 (м, 2H), 1,98 – 1,87 (м, 2H), 1,78 – 1,54 (м, 3H), 1,44– 1,25 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 1,02 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
205	626,5	Основной конформер: 1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,63 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,39 – 8,21 (м, 1H), 8,10 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,18 – 5,07 (м, 1H), 4,89 – 4,76 (м, 1H), 4,50 – 4,39 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,83 – 3,76 (м, 1H), 3,48 – 3,34 (м, 2H), 3,03 – 2,90 (м, 2H), 2,62 – 2,52 (м, 2H), 1,97 – 1,85 (м, 3H), 1,85 – 1,58 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,25 (м, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 1,02 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
206	612,8	^{1}H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 3H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,19 – 5,07 (м, 1H), 4,87 – 4,77 (м, 1H), 4,48 – 4,33 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,58 – 3,45 (м, 2H), 1,98 – 1,87 (м, 1H), 1,77 – 1,50 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,50 – 1,26 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 1H), 0,95 (с, 3H), 0,90 – 0,79 (м, 1H), 0,77 – 0,67 (м, 1H).
207	640,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (шир. с, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,97 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,32 – 5,21 (м, 1H), 4,89 – 4,77 (м, 1H), 4,76 – 4,57 (м, 1H), 4,49 – 4,35 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,07 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,56 – 3,40 (м, 2H), 2,45 – 2,20 (м, 2H), 2,18 – 1,91 (м, 4H), 1,93 – 1,69 (м, 3H), 1,69 – 1,53 (м, 1H), 1,46 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,46 – 1,31 (м, 2H), 1,30 – 1,00 (м, 4H), 0,99 – 0,89 (м, 1H), 0,65 – 0,55 (м, 1H), 0,53 – 0,43 (м, 1H).
208	639,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,37 (шир. с, 1H), 8,89 (шир. с, 1H), 8,24 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,42 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,25 – 5,14 (м, 1H), 4,70 – 4,58 (м, 1H), 4,31 – 4,19 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,06 – 3,98 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,90 – 3,47 (м, 6H), 3,36 – 2,93 (м, 2H), 2,38 – 2,28 (м, 1H), 1,94 – 1,66 (м, 4H), 1,52 – 1,33 (м, 2H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,27 – 1,07 (м, 3H), 1,07 – 0,97 (м, 1H), 0,85 – 0,73 (м, 1H), 0,69 – 0,56 (м, 1H), 0,38 – 0,30 (м, 1H).
209	571,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (шир. с, 3H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,55 (шир. с, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,98 – 4,88 (м, 1H), 4,73 – 4,55 (м, 2H), 4,54 – 4,40 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,18 – 3,00 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,96 – 1,74 (м, 4H), 1,71 – 1,53 (м, 2H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,36 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,07 – 1,87 (м, 1H).
210	585,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (шир. с, 3H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,90 – 4,81 (м, 1H), 4,55 – 4,35 (м, 4H), 4,10 (с, 3H), 3,23 – 3,13 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,95 – 1,78 (м, 4H), 1,70 – 1,59 (м, 2H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,36 (дд, J = 12,8, 4,3 Гц, 1H), 1,26 – 1,18 (м, 3H).
211	613,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (шир. с, 3H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,33 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 5,09 – 4,98 (м, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,52 – 4,43 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,54 – 3,44 (м, 1H), 3,14 – 3,05 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 1,91 – 1,76 (м, 5H), 1,70 – 1,52 (м, 4H), 1,48 – 1,42 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,3 Гц, 1H) 1,30 – 1,08 (м, 5H), 1,01 – 0,90 (м, 1H).
212	599,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (шир. с, 3H), 7,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,09 – 5,01 (м, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 4,42 – 4,31 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,76 (шир. с, 1H), 3,46 – 3,35 (м, 1H), 3,22 – 3,10 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 1,91 – 1,74

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(м, 4H), 1,71 – 1,48 (м, 5H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,44 – 1,33 (м, 2H), 1,36 (дд, J = 12,7, 4,3 Гц, 1H), 1,29 – 1,16 (м, 2H).
213	662,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,61 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,11 (шир. с, 3H), 8,07 (дд, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,55 – 7,48 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 7,9, 7,9 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,45 – 5,35 (м, 1H), 4,95 – 4,81 (м, 1H), 4,69 – 4,40 (м, 3H), 4,21 – 4,14 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,06 – 3,98 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 1,91 – 1,94 (м, 5H), 1,73 – 1,61 (м, 2H), 1,53 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,49 – 1,39 (м, 2H), 1,35 (дд, J = 12,7, 4,4 Гц, 1H), 1,19 – 1,10 (м, 1H), 0,70 – 0,55 (м, 2H).
214	624,4	1H ЯМР (400 мгц, ацетонитрил-d3) δ 8,79 (дд, J = 4,5, 1,4 Гц, 0,5H, 1-й изомер), 8,50 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 0,5H 2-й изомер), 8,35 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1,5H, 1-й изомер), 7,79 (с, 1,5H, 2-й изомер), 7,55 (дд, J = 8,4, 4,4 Гц, 0,5H 1-й изомер), 7,21 (с, 0,5H 1-й изомер), 7,19 (с, 0,5H, 2-й изомер), 6,77 (с, 0,5H, 1-й изомер), 6,75 (с, 0,5H, 2-й изомер), 6,74 (с, 0,5H, 1-й изомер), 6,70 (с, 0,5H, 2-й изомер), 5,20 – 5,09 (м, 1H), 4,91– 4,50 (м, 2H), 4,80 (дд, J = 14,3, 4,5 Гц, 1H), 4,38– 4,06 (м, 2H), 4,23 (с, 1,5H, 1-й изомер), 4,22 (с, 1,5H, 2-й изомер), 4,00 – 3,50 (м, 4H), 2,87 – 2,50 (м, 2H), 2,50 – 2,38 (м, 2H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 1,83 – 1,71 (м, 1H), 1,60 – 1,48 (м, 1H), 1,54 (д, J = 6,6 Гц, 1,5H, 1-й изомер), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 1,5H, 2-й изомер), 1,01 – 0,85 (м, 2H), 0,60 – 0,41 (м, 2H), 0,40 – 0,26 (м, 1H), 0,21 – 0,12 (м, 1H).
215	583,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,40 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,09 (шир. с, 3H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,15 – 5,05 (м, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,59 – 4,34 (м, 2H), 4,27 – 4,16 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,37 – 2,27 (м, 1H) 2,15 – 2,06 (м, 1H), 1,91 – 1,51 (м, 7H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,41 – 1,29 (м, 1H), 1,34 (дд, J = 12,9, 4,3 Гц, 1H), 1,29 – 0,95 (м, 6H).
216	611,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,08 (шир. с, 3H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,11 – 5,00 (м, 1H), 4,69 – 4,57 (м, 1H), 4,54 – 4,36 (м, 2H), 4,23 – 4,15 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,84 – 3,69 (м, 1H), 2,34 – 2,24 (м, 1H), 2,34 – 2,24 (м, 1H), 2,13 – 2,01 (м, 1H), 1,91 – 1,57 (м, 5H), 1,51– 1,37 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,17 – 1,01 (м, 3H), 0,94 (с, 3H).
217	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,49 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,09 (шир. с, 3H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,10 – 5,00 (м, 1H), 4,98 (дд, J = 14,2, 4,1 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 14,2, 3,4 Гц, 1H), 4,64 – 4,34 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,92 – 3,69 (м, 1H), 3,50 – 3,41 (м, 2H), 2,75 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 2,63 – 2,53 (м, 1H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,09 (ддд, J = 14,4, 5,8, 2,5 Гц, 1H), 1,93 – 1,76 (м, 3H), 1,69 – 1,58

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(м, 1H), 1,49 – 1,39 (м, 1H), 1,46 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 0,35 – 0,11 (м, 2H), 0,07 – 0,09 (м, 1H).
218	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,54 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,08 (шир. с, 3H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,02 – 4,94 (м, 1H), 4,69 (дд, J = 14,0, 3,6 Гц, 1H), 4,47 (br, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,05 – 3,96 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,69 – 3,54 (м, 2H), 3,44 – 3,37 (м, 2H), 2,83 (дд, J = 11,1, 8,2 Гц, 1H), 2,69 – 2,61 (м, 1H), 2,39 – 2,24 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,92 – 1,71 (м, 4H), 1,68 – 1,57 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,8, 4,4 Гц, 1H), 1,01 – 0,87 (м, 1H), 0,51 – 0,43 (м, 1H), 0,37 – 0,30 (м, 1H).
219	642,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 (шир. с, 3H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 5,25 – 5,11 (м, 1H), 4,83 – 4,72 (м, 1H), 4,44 – 4,33 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,84 – 3,69 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,10 (дд, J = 9,8, 2,6 Гц, 1H), 2,38 – 2,27 (м, 1H), 1,96 – 1,72 (м, 4H), 1,69 – 1,55 (м, 3H), 1,51 – 1,39 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,28 (м, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,23 – 1,10 (м, 1H), 1,00 (с, 3H).
220	642,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,08 (шир. с, 3H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 5,04 – 4,94 (м, 1H), 4,91 – 4,79 (м, 1H), 4,48 – 4,37 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,73 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,37 – 2,27 (м, 1H), 2,03 – 1,73 (м, 5H), 1,68 – 1,49 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,25 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,03 – 0,89 (м, 2H), 0,80 (с, 3H), 0,82 – 0,69 (м, 1H).
221	609,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,10 (шир. с, 3H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,25 – 5,13 (м, 1H), 4,68 – 4,56 (м, 1H), 4,46 (шир. с, 2H), 4,29 – 4,18 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,79 (шир. с, 1H), 2,41 – 2,22 (м, 2H), 1,93 – 1,54 (м, 6H), 1,52 – 1,38 (м, 2H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,26 – 1,06 (м, 3H), 1,06 – 0,99 (м, 1H), 0,84 – 0,76 (м, 1H), 0,67 – 0,59 (м, 1H), 0,37 – 0,29 (м, 1H).
222	613,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,50 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,09 (шир. с, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,26 – 5,06 (м, 1H), 4,80 – 4,65 (м, 1H), 4,45 (шир. с, 2H), 4,35 – 4,21 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,33 – 3,21 (м, 1H), 2,38 – 2,20 (м, 2H), 1,91 – 1,73 (м, 3H), 1,69 – 1,64 (м, 3H), 1,54 – 1,42 (м, 1H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,34 (дд, J = 13,0, 4,6 Гц, 1H), 1,30 – 1,21 (м, 1H), 1,18 (с, 3H), 0,64 – 0,49 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
223	596,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,10 (шир. с, 3H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,08 – 4,94 (м, 1H), 4,75 – 4,66 (м, 1H), 4,64 – 4,56 (м, 1H), 4,43 (шир. с, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,76 (шир. с, 2H), 2,38 – 2,27 (м, 1H), 1,92 – 1,73 (м, 4H), 1,72 – 1,48 (м, 5H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,8, 4,3 Гц, 1H), 1,29 – 1,16 (м, 1H), 0,91 – 0,82 (м, 1H), 0,77 – 0,57 (м, 2H), 0,52 – 0,44 (м, 1H).
224	596,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,40 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,08 (шир. с, 3H), 8,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,71 – 4,53 (м, 2H), 4,52 – 4,43 (м, 1H), 4,30 (шир. с, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,75 (шир. с, 1H), 2,38 – 2,26 (м, 1H), 1,89 – 1,76 (м, 4H), 1,73 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,68 – 1,39 (м, 5H), 1,36 – 1,21 (м, 3H), 0,94 – 0,84 (м, 2H), 0,82 – 0,65 (м, 1H), 0,49 (дд, J = 8,3, 3,0 Гц, 1H).
225	635,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,10 (шир. с, 3H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,24 – 5,13 (м, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 4,43 (шир. с, 4H), 4,34 – 4,21 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,93 – 3,84 (м, 1H), 3,75 (шир. с, 1H), 2,41– 2,21 (м, 2H), 1,92– 1,72 (м, 3H), 1,70– 1,56 (м, 2H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,44 – 1,26 (м, 3H), 1,23 – 0,94 (м, 5H), 0,88 – 0,72 (м, 2H), 0,70 – 0,58 (м, 1H), 0,54 – 0,43 (м, 1H), 0,39 – 0,26 (м, 1H).
226	596,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08 (шир. с, 3H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,13 – 5,02 (м, 1H), 4,93 (дд, J = 14,1, 4,5 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 14,1, 5,1 Гц, 1H), 4,52 – 4,39 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,94 – 3,68 (м, 3H), 2,43 – 2,26 (м, 1H), 1,90 – 1,70 (м, 4H), 1,69 – 1,56 (м, 1H), 1,58 – 1,39 (м, 2H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,9, 4,3 Гц, 1H), 1,17 – 1,03 (м, 1H), 0,90 – 0,72 (м, 1H), 0,65 – 0,52 (м, 1H), 0,11 – 0,02 (м, 1H), -0,01 – -0,18 (м, 2H).
227	585,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 12,76 (с, 1H), 8,18 (шир. с, 3H), 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,78 – 7,70 (м, 1H), 7,60 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,91 – 4,81 (м, 1H), 4,68 – 4,60 (м, 1H), 4,58 – 4,34 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,07 – 4,01 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,94 – 3,83 (м, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 2,81 – 2,63 (м, 1H), 2,49 – 2,38 (м, 1H), 1,92 – 1,60 (м, 4H), 1,45 – 1,22 (м, 3H), 1,32 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,21 – 0,99 (м, 3H), 0,90 – 0,75 (м, 2H).
228	568,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,61 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,14 – 7,03 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,16 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 5,03 – 4,87 (м, 1H), 4,68 – 4,53 (м, 1H), 4,21 – 3,35 (м, 4H), 3,33 – 3,17 (м, 3H), 2,46 – 2,39 (м, 0H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 2,09 – 1,85 (м, 3H), 1,84 – 1,69 (м, 1H), 1,71 – 1,48 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 – 1,19 (м, 1H), 1,20 – 1,01 (м, 2H), 1,03 – 0,88 (м, 2H), 0,70 – 0,49 (м, 1H), 0,49 – 0,35 (м, 1H), 0,36 – 0,19 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
229	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,32 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,17 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 5,10 – 4,90 (м, 1H), 4,78 – 4,62 (м, 1H), 4,39 (д, J = 133,1 Гц, 4H), 3,97 (с, 3H), 3,93 – 3,80 (м, 1H), 3,30 – 3,00 (м, 3H), 2,12 – 1,90 (м, 4H), 1,79 – 1,60 (м, 1H), 1,62 – 1,52 (м, 1H), 1,51 – 1,43 (м, 1H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 – 1,23 (м, 1H), 1,23 – 1,06 (м, 2H), 1,03 – 0,92 (м, 3H), 0,88 – 0,76 (м, 1H), 0,72 – 0,55 (м, 1H), 0,47 – 0,31 (м, 1H).
230	626,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,00 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 3H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,09 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,92 – 4,77 (м, 1H), 4,67 – 4,48 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,93 – 3,83 (м, 1H), 3,76 – 3,40 (м, 6H), 3,30 – 3,20 (м, 1H), 3,19 – 2,98 (м, 1H), 2,07 – 1,95 (м, 1H), 1,90 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 1,82 – 1,59 (м, 1H), 1,61 – 1,48 (м, 2H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,24 (м, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,14 – 0,94 (м, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,86 – 0,73 (м, 1H), 0,51 – 0,37 (м, 1H).
231	584,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,30 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,03 – 4,89 (м, 1H), 4,86 – 4,66 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,92 – 3,80 (м, 1H), 3,11 – 2,92 (м, 6H), 2,28 – 2,10 (м, 2H), 2,06 – 1,92 (м, 1H), 1,92 – 1,83 (м, 1H), 1,78 – 1,68 (м, 1H), 1,63 – 1,47 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,30 – 0,93 (м, 7H), 0,85 – 0,64 (м, 2H), 0,53 – 0,35 (м, 1H).
232	558,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,39 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,61 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,31 – 2,93 (м, 2H), 2,29 – 2,20 (м, 2H), 2,06 – 1,94 (м, 1H), 1,79 – 1,69 (м, 1H), 1,64 – 1,42 (м, 8H), 1,42 – 1,29 (м, 2H), 1,15 – 1,03 (м, 3H).
233	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,44 – 7,36 (м, 2H), 7,30 – 7,19 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,90 – 4,69 (м, 1H), 4,49 – 4,30 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,38 – 2,98 (м, 3H), 2,34 – 2,15 (м, 1H), 2,11 – 1,91 (м, 2H), 1,83 – 1,68 (м, 4H), 1,68 – 1,49 (м, 2H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,42 – 1,30 (м, 1H), 1,28 – 1,15 (м, 1H), 1,15 – 0,97 (м, 2H), 0,92 (ддд, J = 9,6, 6,4, 3,3 Гц, 1H), 0,58 (ддд, J = 9,3, 6,2, 3,2 Гц, 1H), 0,45 (ддд, J = 9,2, 6,1, 3,1 Гц, 1H).
234	572,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 0,4H, ротамер), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 0,69H, ротамер), 7,89 (с, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 0,42H, ротамер), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 0,72H, ротамер), 7,06 (с, 0,36H, ротамер), 7,00 (с, 0,61H, ротамер), 6,94 – 6,85 (м, 1H), 6,59 – 6,33 (м, 1H), 5,61 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,69 – 4,61 (м, 1H), 4,61 – 4,51 (м, 1H), 4,48 – 4,31 (м, 1H), 4,09 (д, J = 1,4 Гц, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,16 (с, 2H, ротамер), 2,97 (с, 1H, ротамер), 2,91 – 2,81 (м, 1H), 2,18 – 2,07 (м, 1H), 2,06 – 1,94 (м, 1H), 1,82 – 1,66 (м, 1H), 1,66 – 1,38 (м, 7H), 1,32 (с, 2H), 1,30 – 1,18 (м, 1H), 1,19 – 1,12 (м, 1H), 1,10 – 0,96 (м, 1H), 0,89 – 0,68 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
235	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,05 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,45 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,19 – 6,05 (м, 1H), 5,26 – 5,09 (м, 1H), 4,70 – 4,51 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,37 – 3,03 (м, 3H), 2,87 – 2,72 (м, 1H), 2,31 – 2,10 (м, 2H), 2,10 – 1,94 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 2H), 1,66 – 1,52 (м, 2H), 1,51 – 1,31 (м, 3H), 1,24 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 1,16 – 0,99 (м, 2H), 0,95 – 0,77 (м, 2H), 0,72 – 0,52 (м, 1H), 0,34 – -0,03 (м, 1H).
236	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,05 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,45 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,12 (п, J = 8,9 Гц, 1H), 5,28 – 5,08 (м, 1H), 4,69 – 4,58 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,36 – 3,00 (м, 3H), 2,87 – 2,72 (м, 1H), 2,32 – 2,11 (м, 2H), 2,12 – 1,89 (м, 1H), 1,86 – 1,68 (м, 2H), 1,68 – 1,50 (м, 2H), 1,51 – 1,31 (м, 3H), 1,24 (д, 1H), 1,16 – 0,98 (м, 2H), 0,98 – 0,77 (м, 2H), 0,75 – 0,46 (м, 1H), 0,31 – 0,08 (м, 1H).
237	584,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 3H), 7,82 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 9,2, 1,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,09 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,86 – 4,71 (м, 1H), 4,44 – 4,22 (м, 1H), 4,16 – 3,86 (м, 1H), 3,41 – 3,16 (м, 3H), 3,15 – 3,03 (м, 1H), 2,98 – 2,71 (м, 2H), 2,05 – 1,95 (м, 1H), 1,94 – 1,79 (м, 1H), 1,82 – 1,67 (м, 1H), 1,70 – 1,50 (м, 3H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,25 (м, 4H), 1,18 (с, 3H), 1,17 – 1,11 (м, 4H), 1,11 – 0,97 (м, 2H), 0,93 (с, 3H).
238	608,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,69 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,54 – 6,18 (м, 1H), 5,81 – 5,52 (м, 1H), 5,17 – 4,97 (м, 1H), 4,66 – 4,38 (м, 1H), 4,20 – 4,11 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,67 – 2,95 (м, 6H), 2,23 – 2,08 (м, 2H), 2,07 – 1,94 (м, 1H), 1,81 – 1,65 (м, 2H), 1,65 – 1,48 (м, 2H), 1,51 – 1,29 (м, 1H), 1,16 – 0,98 (м, 1H), 1,01 – 0,61 (м, 3H), 0,57 – 0,21 (м, 1H).
239	648,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,29 – 7,21 (м, 2H), 7,22 – 7,13 (м, 1H), 7,08 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 6,96 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,54 – 6,26 (м, 1H), 6,26 – 5,52 (м, 3H), 5,04 – 4,90 (м, 1H), 4,29 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,86 – 3,63 (м, 4H), 3,54 – 3,38 (м, 9H), 3,19 – 2,95 (м, 1H), 2,78 – 2,62 (м, 1H), 2,01 – 1,84 (м, 1H), 1,82 – 1,64 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H).
240	652,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,73 (м, 1H), 4,58 (дт, J = 13,6, 4,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,83 (с, 5H), 3,71 (дт, J = 6,0, 2,7 Гц, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,75 – 2,63 (м, 1H), 2,47 – 2,28 (м, 1H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,84 – 1,69 (м, 1H), 1,64 – 1,28 (м, 2H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,31 – 1,09 (м, 1H), 0,72 – 0,51 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
241	460,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,23 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,78 (с, 3H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,26 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,04 – 4,70 (м, 2H), 4,67 – 4,56 (м, 1H), 4,53 – 4,37 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,53 – 3,32 (м, 3H), 3,18 – 2,88 (м, 3H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,48 – 2,29 (м, 2H), 2,03 – 1,84 (м, 1H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,70 – 1,31 (м, 1H), 1,29 – 1,06 (м, 1H), 0,85 – 0,39 (м, 1H).
242	590,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (с, 2H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,4, 7,2 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,02 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,94 – 4,74 (м, 1H), 4,74 – 4,67 (м, 2H), 4,40 (дт, J = 13,8, 9,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,53 – 3,44 (м, 1H), 3,44 – 3,28 (м, 1H), 3,19 – 2,89 (м, 2H), 2,43 – 2,26 (м, 1H), 2,02 – 1,82 (м, 1H), 1,71 – 1,61 (м, 3H), 1,56 (дт, J = 8,2, 4,7 Гц, 1H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,36 – 1,09 (м, 2H), 0,91 – 0,83 (м, 1H), 0,79 – 0,58 (м, 2H), 0,53 – 0,36 (м, 1H).
243	654,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,66 – 8,61 (м, 1H), 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,23 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,00 – 4,71 (м, 3H), 4,52 – 4,35 (м, 2H), 4,37 – 3,90 (м, 1H), 3,85 (тт, J = 7,2, 3,9 Гц, 1H), 3,55 – 3,32 (м, 2H), 3,14 – 2,91 (м, 2H), 2,71 – 2,62 (м, 1H), 2,46 – 2,26 (м, 2H), 1,92 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 1,52 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,50 – 1,35 (м, 4H), 1,34 – 1,07 (м, 2H), 1,01 – 0,87 (м, 1H), 0,68 – 0,52 (м, 1H), 0,53 – 0,36 (м, 1H).
244	616,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,64 (с, 2H), 8,38 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,15 – 7,97 (м, 2H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,13 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,91 – 4,75 (м, 1H), 4,51 – 4,35 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,12 – 4,04 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,83 – 3,71 (м, 1H), 3,43 – 3,22 (м, 2H), 3,05 – 2,92 (м, 1H), 2,93 – 2,78 (м, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 1,98 – 1,85 (м, 1H), 1,75 – 1,60 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,27 (м, 2H), 1,22 (с, 3H), 1,17 – 1,03 (м, 3H), 0,96 (с, 3H).
245	628,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,40 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (м, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,07 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02 – 4,82 (м, 1H), 4,76 – 4,62 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,07 – 4,01 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,89 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 3,83 – 3,66 (м, 3H), 3,66 – 3,47 (м, 3H), 3,38 – 3,00 (м, 2H), 2,72 – 2,56 (м, 1H), 2,32 – 2,13 (м, 1H), 1,96 – 1,70 (м, 2H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 – 1,18 (м, 2H), 0,98 – 0,73 (м, 3H), 0,29 – 0,09 (м, 2H).
246	628,4	Н/Д
247	586,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 3H), 7,99 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,17 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,27 – 5,13 (м, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 2H), 4,15 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,65 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,45 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,05 (с, 2H), 1,94

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		– 1,73 (м, 4H), 1,75 – 1,52 (м, 1H), 1,45 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,32 (с, 6H), 1,27 – 1,17 (м, 2H).
248	600,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,07 (с, 3H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,09 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 4,74 - 4,59 (м, 1H), 4,58 - 4,40 (м, 1H), 4,40 - 4,11 (м, 6H), 4,08 (с, 3H), 4,05 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,78 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,50 (м, 1H), 3,51 - 3,40 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,94 - 1,71 (м, 4H), 1,71 - 1,57 (м, 1H), 1,59 - 1,46 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,33 (дд, J = 12,9, 4,3 Гц, 1H), 1,29 - 1,15 (м, 2H).
249	580,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,61 – 8,56 (м, 1H), 8,27 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 3H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 7,0, 1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,24 – 5,08 (м, 1H), 5,03 – 4,86 (м, 1H), 4,71 – 4,58 (м, 1H), 4,10 – 3,72 (м, 2H), 2,46 – 2,40 (м, 1H), 2,37 – 2,25 (м, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 2,11 – 2,00 (м, 1H), 2,01 – 1,87 (м, 1H), 1,92 – 1,71 (м, 4H), 1,71 – 1,55 (м, 3H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,37 – 1,27 (м, 2H), 1,29 – 1,20 (м, 1H), 1,20 – 1,10 (м, 1H), 1,11 – 1,00 (м, 1H), 1,02 – 0,87 (м, 2H), 0,69 – 0,46 (м, 1H), 0,49 – 0,36 (м, 1H), 0,36 – 0,22 (м, 1H).
250	610,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 3H), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,17 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 5,07 – 4,94 (м, 1H), 4,78 – 4,65 (м, 1H), 4,61 – 4,26 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,84 (м, 1H), 3,81 – 3,65 (м, 2H), 3,61 – 3,17 (м, 2H), 2,37 – 2,22 (м, 1H), 2,13 – 2,02 (м, 1H), 2,03 – 1,91 (м, 1H), 1,88 – 1,73 (м, 3H), 1,72 – 1,54 (м, 2H), 1,51 – 1,44 (м, 1H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (дд, J = 12,9, 4,5 Гц, 1H), 1,24 – 1,06 (м, 2H), 1,06 – 0,90 (м, 3H), 0,91 – 0,80 (м, 1H), 0,73 – 0,54 (м, 1H), 0,46 – 0,31 (м, 1H).
251	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 8,02 (с, 3H), 7,57 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 4,69 – 4,54 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,25 – 2,17 (м, 2H), 1,88 – 1,78 (м, 3H), 1,65 (с, 6H), 1,63 – 1,56 (м, 2H), 1,54 – 1,37 (м, 6H), 1,36 – 1,27 (м, 1H), 1,27 – 1,18 (м, 2H), 1,13 – 0,97 (м, 2H).
252	568,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,96 (с, 1H), 8,27 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,2, 1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,5 Гц, 1H), 5,02 – 4,78 (м, 1H), 4,58 – 4,35 (м, 3H), 3,78 – 3,67 (м, 3H), 3,59 – 3,29 (м, 2H), 3,00 – 2,77 (м, 2H), 2,46 – 2,40 (м, 2H), 2,13 – 2,02 (м, 1H), 2,01 – 1,90 (м, 1H), 1,83 (с, 3H), 1,73 – 1,56 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (дд, J = 13,0, 4,2 Гц, 1H), 1,12 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,04 – 0,83 (м, 2H), 0,73 – 0,49 (м, 1H).
253	638,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (с, 3H), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,09 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,93 – 4,79 (м, 1H), 4,67 – 4,54 (м, 1H), 4,54 – 4,30 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,83 (м, 1H), 3,78 – 3,64 (м, 1H), 3,59 – 3,33 (м, 2H), 2,37 – 2,23 (м, 1H), 1,96 – 1,74 (м, 4H), 1,71 – 1,56 (м, 1H), 1,56 – 1,47 (м, 1H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,23 (м, 4H), 1,19 (с, 3H), 1,16 – 0,95 (м, 4H), 0,93 (с, 3H), 0,87 – 0,75 (м, 1H), 0,51 – 0,35 (м, 1H).
254	596,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,30 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,18 – 8,00 (м, 3H), 7,98 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,15 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 2H), 7,03 (с, 1H), 4,95 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,83 – 4,70 (м, 2H), 4,59 – 4,27 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,96 – 3,83 (м, 1H), 2,37 – 2,21 (м, 4H), 2,21 – 2,10 (м, 1H), 1,95 – 1,86 (м, 1H), 1,86 – 1,72 (м, 3H), 1,67 – 1,48 (м, 1H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,34 (м, 1H), 1,32 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,19 – 0,94 (м, 5H), 0,83 – 0,65 (м, 3H), 0,51 – 0,37 (м, 1H).
255	570,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,39 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 3H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 4,62 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,27 – 2,20 (м, 2H), 1,88 – 1,68 (м, 4H), 1,67 – 1,41 (м, 8H), 1,40 – 1,27 (м, 3H), 1,14 – 0,93 (м, 2H).
256	584,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 8,0 Гц,33H, ротамер), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 0,67H, ротамер), 8,02 (с, 3H), 7,57 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц,0,42H, ротамер), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 0,60H, ротамер), 7,07 (с,0,32H, ротамер), 7,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,00 (с, 0,70H, ротамер), 5,61 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71 – 4,33 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,81 – 3,65 (м, 1H), 3,17 (с, 2H, ротамер), 2,98 (с, 1H, ротамер), 2,92 – 2,78 (м, 1H), 2,20 – 2,06 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,72 – 1,36 (м, 7H), 1,37 – 1,18 (м, 2H), 1,19 – 1,11 (м, 1H), 1,08 – 0,93 (м, 1H), 0,94 – 0,59 (м, 1H).
257	638,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,05 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,27 – 6,96 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,20 – 6,00 (м, 1H), 5,26 – 5,11 (м, 1H), 4,72 – 4,60 (м, 1H), 4,58 – 4,27 (м, 5H), 4,12 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,88 – 3,50 (м, 1H), 2,88 – 2,73 (м, 1H), 2,40 – 2,12 (м, 1H), 1,95 – 1,69 (м, 3H), 1,69 – 1,55 (м, 1H), 1,52 – 1,30 (м, 4H), 1,14 – 0,98 (м, 2H), 0,96 – 0,77 (м, 0H), 0,72 – 0,49 (м, 1H), 0,28 – 0,11 (м, 1H).
258	638,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,01 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,06 (с, 3H), 7,58 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,20 – 6,90 (м, 2H), 7,02 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,17 – 6,00 (м, 1H), 5,27 – 5,04 (м, 1H), 4,67 – 4,57 (м, 1H), 4,57 – 4,21 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,80 – 3,64 (м, 2H), 2,82 – 2,69 (м, 1H), 2,31 – 2,06 (м, 1H), 1,91 – 1,54 (м, 5H), 1,50 – 1,27 (м, 4H), 1,25 – 0,96 (м, 3H), 0,96 – 0,74 (м, 1H), 0,72 – 0,46 (м, 1H), 0,41 – -0,08 (м, 1H).
259	610,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,39 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,08 (с, 3H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,08 – 4,87 (м, 1H), 4,51 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,80 – 3,55 (м, 1H), 2,13 – 1,92 (м, 2H), 1,89 – 1,72 (м, 3H), 1,72 – 1,55 (м, 1H), 1,53 – 1,33 (м, 4H), 1,32 (с,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		3H), 1,28 – 1,18 (м, 2H), 1,20 – 1,09 (м, 3H), 1,02 – 0,72 (м, 2H), 0,64 – 0,53 (м, 1H), 0,53 – 0,47 (м, 2H), 0,43 – 0,31 (м, 1H).
260	638,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,89 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 – 6,99 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,80 (т, J = 12,4 Гц, 1H), 4,50 – 4,25 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,66 – 3,33 (м, 2H), 3,29 – 3,18 (м, 2H), 3,13 – 2,97 (м, 1H), 3,01 – 2,86 (м, 1H), 2,25 (т, J = 12,6 Гц, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 2,09 – 1,95 (м, 1H), 1,95 – 1,83 (м, 1H), 1,82 – 1,68 (м, 4H), 1,69 – 1,52 (м, 2H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 4H), 1,49 – 1,26 (м, 2H), 1,28 – 1,16 (м, 2H), 1,16 – 1,02 (м, 1H), 1,05 – 0,94 (м, 1H), 0,97 – 0,87 (м, 1H), 0,65 – 0,55 (м, 1H), 0,50 – 0,39 (м, 1H).
261	640,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,94 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,13 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,90 – 4,72 (м, 1H), 4,49 – 4,33 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,55 – 3,39 (м, 1H), 3,29 – 3,16 (м, 3H), 3,14 – 2,87 (м, 2H), 2,23 – 2,08 (м, 1H), 2,01 – 1,83 (м, 2H), 1,81 – 1,53 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,27 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 1,00 (м, 1H), 0,95 (с, 3H).
262	640,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,23 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,90 – 4,75 (м, 1H), 4,55 – 4,35 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,55 – 3,35 (м, 1H), 3,35 – 3,18 (м, 2H), 3,14 – 2,82 (м, 2H), 2,23 – 2,10 (м, 1H), 2,00 – 1,84 (м, 2H), 1,81 – 1,54 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,26 (м, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,98 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
263	612,3	1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,42 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,89 (м, J = 14,7, 7,6 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 3,18 (с, 14H), 2,64 (к, J = 9,4 Гц, 1H), 2,42 (к, J = 9,2 Гц, 1H), 2,15 – 1,66 (м, 2H), 1,59 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,48 – 1,22 (м, 5H), 0,92 (с, 1H).
264	614,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,96 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 10,3 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,91 – 1,81 (м, 2H), 1,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 1,68 – 1,53 (м, 3H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 1,26 (д, J = 18,2 Гц, 4H), 1,06 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 0,38 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 0,34 – 0,26 (м, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
265	600,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,95 (п, J = 6,8 Гц, 2H), 4,70 (м, J = 14,1, 3,4 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,98 – 3,91 (м, 1H), 3,51 (м, J = 10,8, 5,1 Гц, 1H), 3,39 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 3,22 (м, J = 10,8, 3,7 Гц, 3H), 2,76 (м, J = 13,4, 7,9, 3,5 Гц, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,85 (м, J = 9,3, 4,7 Гц, 1H), 1,76 (м, J = 8,9, 4,9 Гц, 1H), 1,59 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 1,44 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,97 – 0,82 (м, 4H), 0,44 (м, J = 9,0, 4,7 Гц, 1H), 0,30 (м, J = 8,5, 5,0 Гц, 1H).
266	600,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,50 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,06 (п, J = 6,7 Гц, 1H), 4,70 (м, J = 14,2, 3,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,12 – 4,05 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,72 (м, J = 9,8, 8,1 Гц, 1H), 3,62 (м, J = 11,0, 3,5 Гц, 1H), 3,49 (м, J = 9,7, 3,2 Гц, 1H), 3,24 (д, J = 34,6 Гц, 4H), 2,85 (м, J = 11,0, 9,3 Гц, 1H), 2,43 – 2,31 (м, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,75 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 1,66 – 1,50 (м, 2H), 1,46 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,15 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,01 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 0,50 (м, J = 9,3, 4,9 Гц, 1H), 0,37 (м, J = 9,6, 5,1 Гц, 1H).
267	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,95 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,68 (м, J = 13,9, 3,9 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,85 – 3,74 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,12 (м, J = 10,6, 8,4 Гц, 2H), 2,94 (м, J = 10,6, 6,0 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 2,01 (с, 1H), 1,85 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 1,81 – 1,71 (м, 1H), 1,58 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,81 (м, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 0,50 (м, J = 8,6, 4,8 Гц, 1H), 0,36 (м, J = 8,5, 5,0 Гц, 1H).
268	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,53 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,03 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 4,80 (м, J = 14,3, 2,6 Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,95 – 3,82 (м, 3H), 3,60 (м, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,93 (м, J = 11,0, 9,2 Гц, 1H), 2,60 (м, J = 15,1, 3,0 Гц, 1H), 2,08 – 1,95 (м, 2H), 1,75 (м, J = 9,0, 8,5, 4,0 Гц, 2H), 1,59 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 1,48 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,09 – 1,01 (м, 1H), 0,97 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,48 (м, J = 9,0, 4,8 Гц, 1H), 0,36 (м, J = 8,7, 5,0 Гц, 1H).
269	584,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,98 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,57 (м, J = 14,0, 3,7 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,24 (д, J = 31,9 Гц, 5H), 2,03 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,88 (м, J = 13,6, 6,9 Гц, 1H), 1,81 – 1,50 (м, 5H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,35 – 1,18 (м, 3H), 1,02 (к, J = 7,6, 6,6 Гц, 1H), 0,73 (м, J = 16,2, 12,4, 8,2, 4,0 Гц, 2H), 0,31 (м, J = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 0,16 (м, J = 9,3, 4,8 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
270	614,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,04 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 4,34 (м, J = 13,5, 4,7 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,28 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 3,22 – 3,13 (м, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,44 – 2,25 (м, 2H), 2,01 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 1,75 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 1,61 (д, J = 15,5 Гц, 4H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,80 (м, J = 8,8, 5,0 Гц, 1H), 0,44 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 0,30 (д, J = 8,3 Гц, 1H).
271	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,13 – 5,04 (м, 1H), 5,03 – 4,94 (м, 1H), 4,89 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 4,00 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 3,67 – 3,50 (м, 2H), 3,34 – 3,07 (м, 3H), 2,87 (т, J = 9,5 Гц, 1H), 2,70 – 2,62 (м, 1H), 2,09 – 1,94 (м, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,59 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 1,44 (м, J = 9,8, 6,8 Гц, 3H), 1,22 (м, J = 25,7, 5,7 Гц, 2H), 1,03 (м, J = 6,1, 4,8 Гц, 3H), 0,23 – -0,15 (м, 4H).
272	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,98 (м, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 4,71 – 4,62 (м, 1H), 4,50 (м, J = 14,0, 4,2 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,33 – 3,09 (м, 4H), 2,03 (м, J = 11,4, 5,8 Гц, 2H), 1,80 – 1,67 (м, 2H), 1,66 – 1,51 (м, 3H), 1,44 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,23 (м, J = 40,1, 15,7 Гц, 5H), 0,92 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,78 (с, 1H), 0,67 – 0,52 (м, 1H), 0,37 (м, J = 8,9, 4,5 Гц, 1H), 0,19 (м, J = 32,7, 13,3, 8,9, 4,6 Гц, 2H).
273	597,8	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,85 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43 – 7,37 (м, 2H), 7,08 (м, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,61 (м, J = 13,7, 6,3 Гц, 1H), 5,23 (м, J = 14,7, 6,7 Гц, 1H), 5,09 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,65 – 4,54 (м, 1H), 4,22 (м, J = 14,2, 7,4 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,20 (м, J = 29,0, 14,5 Гц, 4H), 2,30 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,87 (с, 1H), 1,75 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 8,3 Гц, 3H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 4H), 1,32 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).
274	612,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,99 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,96 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,93 (дд, J = 14,0, 8,7 Гц, 3H), 2,21 (т, J = 12,8 Гц, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,59 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,41 – 1,28 (м, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,19 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 0,87 (с, 3H), 0,81 – 0,71 (м, 3H), 0,67 – 0,56 (м, 2H), 0,38 (дт, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 0,19 (дт, J = 9,4, 4,9 Гц, 1H).
275	634,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (м, J = 5,2, 1,3 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,06 – 4,96 (м, 1H), 4,88 (м, J = 9,5, 4,6 Гц, 1H), 4,77 (к, J = 4,8 Гц, 2H), 4,40 (м, J = 13,7, 9,4 Гц, 1H), 4,03 (м, J = 7,2, 3,8 Гц, 2H), 3,47 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,13 – 2,89 (м, 2H), 2,41 – 2,29 (м, 1H), 1,99 – 1,80 (м, 2H), 1,72 – 1,53 (м, 3H), 1,49 – 1,41 (м, 4H), 1,36 (м, J = 11,9, 7,1 Гц, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 1H), 1,20 – 1,06 (м, 2H), 0,96 (д, J =

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		5,7 Гц, 1H), 0,91 – 0,82 (м, 1H), 0,79 – 0,58 (м, 3H), 0,49 (м, J = 9,1, 5,8, 3,6 Гц, 1H).
276	618,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,05 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (с,1H), 7,19 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,94 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 5,19 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 5,13 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,08 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,82 (т, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,41 (д, *J* = 10,1 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,41 – 3,28 (м, 1H), 2,12 – 2,01 (м, 2H), 1,92 (т, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,73 – 1,55 (м, 2H), 1,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,37 (м, *J* = 20,8, 7,5 Гц, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,08 (с, 2H), 0,95 (с, 3H).
277	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,91 (с, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,84 (т, J = 10,9 Гц, 2H), 4,51 – 4,38 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,12 – 4,03 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,19 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 2,93 (м, J = 22,7, 11,6 Гц, 2H), 2,40 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 2,00 (с, 1H), 1,92 (т, J = 12,7 Гц, 2H), 1,70 (м, J = 31,8, 16,8 Гц, 3H), 1,55 (м, J = 13,4, 3,9 Гц, 2H), 1,47 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,35 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,20 (д, J = 13,2 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 14,9 Гц, 2H), 0,95 (с, 3H).
278	624,5	1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,98 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 – 6,88 (м, 2H), 5,40 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 3,85 (с, 4H), 2,61 (к, J = 9,4, 6,8 Гц, 1H), 2,39 (м, J = 21,2, 12,0 Гц, 2H), 2,11 – 1,65 (м, 10H), 1,57 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,42 (с, 2H), 1,28 (с, 5H), 0,89 (с, 1H).
279	610,5	1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 5,41 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,90 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,84 (с, 1H), 2,44 – 1,63 (м, 10H), 1,56 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,52 – 1,08 (м, 9H), 0,63 (м, J = 35,3, 5,9 Гц, 2H).
280	638,6	1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,01 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 62,5 Гц, 4H), 5,28 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,89 (м, J = 14,8, 7,5 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,84 (с, 1H), 2,60 (к, J = 9,4 Гц, 1H), 2,34 (м, J = 17,1, 9,1 Гц, 2H), 2,13 – 1,63 (м, 10H), 1,59 (т, J = 6,3 Гц, 3H), 1,36 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 1,31 – 1,09 (м, 5H), 0,99 (с, 3H).
281	624,5	1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 5,29 (п, J = 6,7 Гц, 1H), 4,86 – 4,70 (м, 2H), 4,28 (с, 1H), 4,21 (с, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,85 (с, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 2H), 1,98 – 1,65 (м, 4H), 1,56 (д, J = 6,6 Гц, 7H), 1,30 (д, J = 47,0 Гц, 8H), 0,66 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 0,56 (д, J = 5,7 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
282	572,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (bs, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,29 – 5,11 (м, 1H), 5,04 – 4,86 (м, 1H), 4,60 – 4,46 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,28 – 3,06 (м, 2H), 2,15 – 1,94 (м, 4H), 1,81 – 1,08 (м, 14H), 1,06 – 0,94 (м, 2H), 0,72 – 0,52 (м, 1H).
283	586,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (bs, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,13 – 4,94 (м, 1H), 4,63 – 4,44 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,37 – 3,10 (м, 4H), 2,36 – 2,20 (м, 1H), 2,09 – 1,86 (м, 3H), 1,82 – 1,68 (м, 1H), 1,65 – 1,49 (м, 4H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,42 – 1,31 (м, 3H), 1,26 – 0,83 (м, 7H).
284	600,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,08 – 7,86 (м, 4H), 7,32 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,37 – 5,03 (м, 1H), 4,80 – 4,60 (м, 1H), 4,52 – 4,39 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,36 – 3,16 (м, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,41 – 2,28 (м, 1H), 2,20 – 2,00 (м, 2H), 1,81 – 1,71 (м, 1H), 1,70 – 1,56 (м, 3H), 1,53 – 1,29 (м, 8H), 1,29 – 0,98 (м, 10H).
285	584,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,13 – 8,01 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 – 6,91 (м, 2H), 5,28 – 5,12 (м, 1H), 5,07 – 4,89 (м, 1H), 4,68 – 4,30 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,80 – 3,68 (м, 2H), 2,37 – 2,24 (м, 1H), 2,13 – 1,94 (м, 2H), 1,92 – 1,73 (м, 3H), 1,71 – 1,59 (м, 2H), 1,54 – 1,08 (м, 10H), 1,05 – 0,91 (м, 2H), 0,66 – 0,51 (м, 1H).
286	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,08 (bs, 3H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 – 6,94 (м, 2H), 5,12 – 4,92 (м, 1H), 4,68 – 4,35 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,37 – 2,23 (м, 2H), 2,06 – 1,73 (м, 5H), 1,68 – 1,48 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,41 – 1,29 (м, 4H), 1,25 – 0,90 (м, 7H).
287	612,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,28 – 8,11 (м, 4H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,23 – 5,07 (м, 1H), 4,80 – 4,63 (м, 1H), 4,57 – 4,39 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,42 – 2,27 (м, 2H), 2,15 – 1,98 (м, 1H), 1,92 – 1,76 (м, 4H), 1,72 – 1,55 (м, 2H), 1,52 – 1,29 (м, 8H), 1,27 – 0,97 (м, 10H).
288	584,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,10 – 8,02 (м, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 2H), 7,59 – 7,33 (м, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,01 – 6,92 (м, 1H), 5,26 – 5,15 (м, 1H), 5,04 – 4,86 (м, 1H), 4,63 – 4,50 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,67 – 3,49 (м, 3H), 3,26 – 3,03 (м, 2H), 2,14 – 1,82 (м, 5H), 1,72 – 1,60 (м, 2H), 1,55 – 1,07 (м, 10H), 1,04 – 0,92 (м, 2H), 0,70 – 0,53 (м, 1H).
289	598,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (bs, 2H), 7,61 – 7,34 (м, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,00 – 6,91 (м, 1H), 5,15 – 4,90 (м, 1H), 4,72 – 4,43 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,28 – 3,11 (м, 1H), 2,72 – 2,63 (м, 1H), 2,38 – 2,20 (м, 1H), 2,05 – 1,84 (м, 5H), 1,72 – 1,50 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,43 – 1,29 (м, 4H), 1,25 – 0,84 (м, 7H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
290	612,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,23 – 8,04 (м, 2H), 8,03 – 7,88 (м, 3H), 7,52 – 7,23 (м, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,48 – 6,25 (м, 1H), 5,24 – 5,07 (м, 1H), 4,83 – 4,62 (м, 1H), 4,56 – 4,20 (м, 3H), 4,10 – 4,04 (м, 3H), 3,28 – 3,17 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,16 – 1,79 (м, 5H), 1,71 – 1,54 (м, 2H), 1,52 – 1,32 (м, 8H), 1,27 – 0,96 (м, 10H).
291	559,3	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,89 - 4,76 (м, 2H), 4,67 - 4,53 (м, 1H), 4,50 - 4,28 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 3,98 - 3,64 (м, 1H), 3,49 - 3,36 (м, 3H), 3,31 - 3,23 (м, 1H), 2,30 - 2,12 (м, 1H), 1,93 - 1,64 (м, 5H), 1,63 - 1,18 (м, 11H), 1,04 - 0,83 (м, 3H).
292	612,3	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,38 – 5,24 (м, 2H), 4,88 – 4,82 (м, 1H), 4,56 – 4,26 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 3,97 – 3,60 (м, 1H), 3,50 – 3,35 (м, 2H), 2,41 – 2,28 (м, 1H), 2,27 – 2,14 (м, 1H), 1,95 – 1,67 (м, 4H), 1,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,47 – 1,27 (м, 5H), 1,12 (с, 3H), 0,91 – 0,78 (м, 2H), 0,49 – 0,31 (м, 1H), -0,08 – -0,16 (м, 1H), -0,27 – -0,35 (м, 1H), -0,48 – -0,62 (м, 1H).
293	560,3	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,09 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,79 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,85 - 4,74 (м, 2H), 4,55 - 4,38 (м, 2H), 4,25 (с, 3H), 4,18 - 3,81 (м, 1H), 3,75 - 3,55 (м, 1H), 3,56 - 3,38 (м, 2H), 3,30 - 3,20 (м, 2H), 3,05 - 2,86 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,30 - 2,12 (м, 1H), 2,06 - 1,64 (м, 3H), 1,61 - 1,45 (м, 2H), 1,45 - 1,33 (м, 2H), 1,33 - 1,15 (м, 2H), 0,98 - 0,82 (м, 2H).
294	636,3	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,33 – 5,17 (м, 1H), 5,06 – 4,94 (м, 2H), 4,37 – 4,21 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,77 – 3,54 (м, 2H), 3,38 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,30 – 3,24 (м, 1H), 2,68 – 2,54 (м, 1H), 2,50 – 2,29 (м, 1H), 1,96 – 1,83 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,61 – 1,20 (м, 13H), 1,15 – 0,99 (м, 4H).
295		1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,26 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 5,05 – 4,94 (м, 1H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,30 – 4,20 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,48 – 3,35 (м, 2H), 3,31 – 3,23 (м, 1H), 2,15 – 2,03 (м, 2H), 1,98 – 1,85 (м, 1H), 1,84 – 1,69 (м, 1H), 1,61 – 1,18 (м, 13H), 1,15 – 1,00 (м, 4H).
296	636,4	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,26 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,93 (м, 2H), 4,32 – 4,20 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,73 – 3,56 (м, 2H), 3,39 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,31 – 3,26 (м, 1H), 2,68 – 2,54 (м, 1H), 2,51 – 2,30 (м, 1H), 1,90 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,63 – 1,19 (м, 13H), 1,15 – 0,99 (м, 4H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
297	666,3	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,63 (т, J = 73,7 Гц, 1H), 5,23 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 5,01 – 4,89 (м, 1H), 4,83 – 4,77 (м, 1H), 4,29 – 4,16 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 3,82 – 3,52 (м, 4H), 2,11 – 1,95 (м, 2H), 1,95 – 1,81 (м, 1H), 1,81 – 1,67 (м, 1H), 1,58 – 1,17 (м, 14H), 1,07 (с, 4H).;1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 7,41 – 7,28 (м, 5H), 5,19 – 5,09 (м, 2H), 4,88 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,03 – 3,91 (м, 1H), 3,86 – 3,29 (м, 6H), 1,87 – 1,65 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).
298	563,3	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,05 - 4,95 (м, 2H), 4,81 - 4,67 (м, 1H), 4,63 - 4,30 (м, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 4,00 - 3,87 (м, 2H), 3,81 - 3,34 (м, 11H), 2,30 - 2,17 (м, 1H), 2,00 - 1,70 (м, 3H), 1,68 (д, J = 6,6 Гц, 3H).
299	615,4	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,29 – 7,12 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 5,03 – 4,90 (м, 1H), 4,74 – 4,58 (м, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 3,55 – 3,40 (м, 1H), 3,27 – 3,12 (м, 2H), 3,07 – 2,93 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,14 – 2,02 (м, 1H), 1,80 – 1,66 (м, 1H), 1,63 – 1,20 (м, 15H), 1,06 (с, 4H).;1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 – 7,90 (м, 2H), 7,61 – 7,54 (м, 2H), 7,54 – 7,46 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,44 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 12,7, 4,7 Гц, 1H), 4,39 – 4,18 (м, 5H), 3,61 – 3,43 (м, 1H), 3,26 (к, J = 11,7 Гц, 2H), 3,08 – 2,96 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,23 – 2,02 (м, 1H), 1,93 – 1,82 (м, 1H), 1,70 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,13 – 0,98 (м, 1H), 0,43 – 0,25 (м, 2H), 0,25 – 0,12 (м, 2H).
300	558,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,09 – 7,82 (м, 5H), 7,29 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 – 6,54 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,96 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,63 (дт, J = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,08 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 3,26 (с, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,20 (т, J = 11,4 Гц, 2H), 2,08 – 1,87 (м, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,67 – 1,37 (м, 9H), 1,25 – 1,00 (м, 2H), 0,82 (с, 1H).
301	572,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,29 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,16 – 7,85 (м, 4H), 7,31 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,89 (дт, J = 14,2, 7,9 Гц, 1H), 4,44 – 4,33 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,30-3,10 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,13 – 1,91 (м, 3H), 1,83 – 1,52 (м, 3H), 1,46 - 1,35 (м, 5H), 1,28 – 0,92 (м, 5H), 0,63 (с, 1H).
302	584,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,43 (с, 0H), 7,25 (с, 1H), 7,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,34 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,18 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,97 – 4,84 (м, 1H), 4,51 (д, J = 18,8 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,22 (дд, J = 18,1, 9,8 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,14 – 1,82 (м, 5H), 1,66 (с, 2H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 4H), 1,28 – 0,92 (м, 4H), 0,62 (с, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
303	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,73 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,06 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 4,69 (т, J = 11,5 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,86 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,71 (дт, J = 27,2, 8,9 Гц, 2H), 3,37 – 3,07 (м, 2H), 2,95 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,39 (дд, J = 15,7, 7,4 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,58 (д, J = 14,2 Гц, 4H), 1,48 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,41 – 0,20 (м, 4H).
304	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,37 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,06 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,93 – 4,81 (м, 1H), 4,74 – 4,63 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (т, J = 9,9 Гц, 1H), 3,77 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,62 - 3,52 (м, 2H), 3,35 - 3,05 (м, 4H), 2,63 (дд, J = 24,9, 11,7 Гц, 2H), 2,23 (дд, J = 14,5, 5,1 Гц, 1H), 2,07 - 2,00 (м, 1H), 1,79 - 1,70 (м, 1H), 1,66 - 1,55 (м, 3H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 0,19 (т, J = 7,4 Гц, 2H).
305	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,61 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,20 – 7,15 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,01 – 4,91 (м, 2H), 4,49 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,79 - 3,68 (м, 3H), 3,34 – 3,03 (м, 5H), 2,20 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,05 - 1,98 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,63 - 1,53 (м, 2H), 1,41 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,07 – 0,79 (м, 2H), 0,65 - 0,56 (м, 1H), 0,24 - 0,16 (м, 1H).
306	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 – 8,49 (м, 1H), 8,09 – 8,02 (м, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,19 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,01 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,89 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 4,61-4,49 (м, 1H), 4,13 s, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,69 – 3,49 (м, 3H), 3,34 – 3,05 (м, 4H),2,34-2,24 (м, 1H), 2,02 br (с, 1H), 1,75 br (с, 2H), 1,59 (шир. с, 2H), 1,47-1,38 (м, 4H), 1,06 (шир. с, 1H), 0,63 (шир. с, 1H), 0,50 (шир. с, 1H), -0,26 br s, 1H).
307	585,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,67 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,58 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,05 - 6,99 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,96 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,74 - 4,65 (м, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,58 (дд, J = 9,5, 3,0 Гц, 1H), 3,32 – 3,07 (м, 3H), 2,98 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 2,76 - 2,65 (м, 1H), 2,06 – 1,96 (м, 2H), 1,89 – 1,71 (м, 3H), 1,64 – 1,45 (м, 3H), 1,42 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,90 - 0,82 (м, 1H), 0,80 - 0,73 (м, 1H).
308	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,64 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 12,8 Гц, 1H), 4,88 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,63 - 4,53 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,48 (дд, J = 9,5, 2,9 Гц, 1H), 3,30 - 3,08 (м, 3H), 2,99 – 2,92 (м, 1H), 2,80 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 2,07 – 1,88 (м, 2H), 1,80 - 1,52 (м, 5H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 - 1,28 (м, 2H), 0,82 - 0,75 (м, 1H), 0,69 – 0,62 (м, 1H).
309	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,67 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,03 – 4,91 (м, 1H), 4,69 – 4,56 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,42 (дд, J = 9,6, 4,5 Гц, 1H), 3,33 -

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		3,03 (м, 3H), 3,01 – 2,91 (м, 2H), 2,74 - 2,65 (м, 1H), 2,06 - 1,98 (м, 1H), 1,81 – 1,28 (м, 8H), 0,85 – 0,73 (м, 2H).
310	614,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,05 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 4,77 - 4,64 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,90 (дд, J = 11,2, 3,8 Гц, 1H), 3,69 - 3,61 (м, 1H), 3,57 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,50 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,34 – 3,02 (м, 3H), 2,06 - 1,98 (м, 1H), 1,81 - 1,71 (м, 1H), 1,66 - 1,52 (м, 2H), 1,46 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,30 - 1,18 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,43 - 0,28 (м, 2H).
311	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,18 (шир. с, 1H), 8,15 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,44 (шир. с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,05 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 4,83 – 4,63 (м, 2H), 4,19 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,88 (дд, J = 11,0, 4,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (м, 1H), 3,34 – 3,05 (м, 4H), 2,06 - 1,99 (м, 1H), 1,76 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 1,65 - 1,53 (м, 2H), 1,45 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,35 - 1,25 (м, 1H), 1,10 - 1,00 (м, 2H), 0,78 – 0,65 (м, 2H), 0,45 (д, J = 25,2 Гц, 2H).
312	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,29 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,05 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,93 – 4,84 (м, 1H), 4,74 – 4,66 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,84 – 3,77 (м, 1H), 3,68 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 3,54 (дд, J = 11,9, 5,4 Гц, 1H), 3,31 – 3,08 (м, 4H), 2,81 – 2,70 (м, 1H), 2,06 - 1,98 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,65 - 1,53 (м, 2H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,92 - 0,84 (м, 2H), 0,19 – 0,10 (м, 2H).
313	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,62 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,98 (п, J = 6,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 14,3, 7,4 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 14,1, 7,0 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,82 (дд, J = 11,0, 4,7 Гц, 1H), 3,70 – 3,54 (м, 3H), 3,32 - 3,07 (м, 4H), 2,06 - 1,99 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,66 - 1,53 (м, 2H), 1,50 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,25 – 1,15 (м, 1H), 1,12 (д, J = 7,4 Гц, 3H), 0,43 – 0,29 (м, 2H).
314	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,37 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,06 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,93 – 4,83 (м, 1H), 4,74 – 4,65 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 3,81 - 3,48 (м, 6H), 3,36 (с, 3H), 2,69 - 2,57 (м, 1H), 2,23 (дд, J = 14,2, 5,0 Гц, 1H), 2,00 - 1,89 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,49 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96 - 0,87 (м, 2H), 0,19 (т, J = 7,4 Гц, 2H).
315	604,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (с, 2H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,07 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,96 – 4,76 (м, 2H), 4,72 (дд, J = 13,9, 6,2 Гц, 1H), 4,50 – 4,37 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,94 – 3,85 (м, 1H), 3,78 (дд, J = 11,7, 3,5 Гц, 1H), 3,63 – 3,50 (м, 2H), 3,49

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		- 3,32 (дд, J = 25,1, 12,5 Гц, 2H), 3,13 - 2,90 (м, 2H), 2,69 – 2,57 (м, 1H), 2,24 (дд, J = 14,3, 5,1 Гц, 1H), 1,937 - 1,84 (м, 1H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,05 - 0,88 (, 2H), 0,26 – 0,15 (м, 2H).
316	584,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 3H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,4 Гц, 1H), 4,90 (дт, J = 14,4, 7,8 Гц, 1H), 4,55 - 4,40 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,75 (с, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,33 (с, 1H), 2,14 – 1,55 (м, 8H), 1,52 – 1,29 (м, 7H), 1,27 – 0,90 (м, 5H), 0,63 (с, 1H).
317	570,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,23 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,18 – 8,03 (м, 3H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,96 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,70 – 4,39 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,20 (т, J = 11,4 Гц, 2H), 1,96 – 1,77 (м, 4H), 1,69 – 1,30 (м, 9H), 1,27 – 0,97 (м, 2H), 0,82 (с, 1H).
318	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,17 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 4H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,02 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,46 (дтд, J = 27,3, 13,5, 6,8 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,29 (дд, J = 23,7, 11,3 Гц, 2H), 2,04 – 1,73 (м, 5H), 1,62 (т, J = 16,1 Гц, 2H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,39 – 1,27 (м, 3H), 1,27 – 0,88 (м, 8H).
319	598,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,90 (дт, J = 14,4, 7,7 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 15,6 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,71 (с, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,64 (к, J = 7,6, 5,5 Гц, 3H), 2,13 – 1,80 (м, 5H), 1,75 – 1,57 (м, 2H), 1,53 – 1,31 (м, 7H), 1,28 – 0,90 (м, 5H), 0,63 (с, 1H).
320	556,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,08 (с, 4H), 7,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,88 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,65 – 4,30 (м, 4H), 4,09 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,88 (д, J = 35,3 Гц, 5H), 1,66 (дт, J = 23,8, 10,3 Гц, 2H), 1,46 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 1,28 - 1,08 (м, 3H).
321	586,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,20 – 8,04 (м, 3H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,08 (п, J = 6,7 Гц, 1H), 4,69 – 4,33 (м, 4H), 4,11 (с, 3H), 3,94 – 3,60 (м, 4H), 3,37 (к, J = 6,6, 6,0 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,71 – 2,55 (м, 1H), 2,38 – 2,21 (м, 2H), 1,87 (д, J = 19,9 Гц, 5H), 1,75 – 1,58 (м, 1H),1,55 - 1,35 (м, 5H), 1,35 (дд, J = 12,9, 4,3 Гц, 1H).
322	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,50 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,08 (с, 4H), 7,96 – 7,88 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,01 – 4,92 (м, 1H), 4,64 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,10 (д, J = 1,8 Гц, 3H), 3,97 (дд, J = 14,2, 7,3 Гц, 1H), 3,60 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,43 (дд, J = 11,0, 5,1 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,13 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,83 (с, 3H), 1,76 – 1,58 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2H), 1,43 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,40 – 1,25 (м, 1H), 0,88 (дд, J = 15,1, 7,4 Гц, 3H), 0,43 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 0,30 (д, J = 7,8 Гц, 1H).
323	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 4H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,13 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,03 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,79 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,73 (с, 1H), 3,46 (к, J = 12,8, 10,0 Гц, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,72 (т, J = 9,9 Гц, 1H), 2,10 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,64 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,40 – 1,25 (м, 3H), 0,88 (дт, J = 21,9, 7,7 Гц, 3H), 0,23 – 0,12 (м, 1H), 0,07 (д, J = 4,5 Гц, 1H).
324	572,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,15 – 8,02 (м, 3H), 7,99 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 7,8, 2,3 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,07 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,60 - 4,25 (м, 4H), 4,16 – 3,97 (м, 5H), 2,82 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 2,33 (с, 1H), 1,98 (с, 1H), 1,90 - 1,61 (м, 4H), 1,59 – 1,52 (м, 3H), 1,52 – 1,41 (м, 4H), 1,34 (д, J = 12,9 Гц, 1H).
325	584,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,64 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,08 (шир. с, 3H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,08 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,85 (дд, J = 14,2, 3,5 Гц, 1H), 4,48 (с, 3H), 4,21 (дд, J = 14,2, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 4,09 (шир. с, 3H), 3,58 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,40 (дд, J = 10,9, 3,6 Гц, 1H), 3,31 - 3,25 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,90 - 1,57 (м, 5H), 1,52 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 0,91 (с, 1H), 0,38 (дт, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H), 0,17 (тд, J = 8,8, 8,2, 4,2 Гц, 1H).
326	584,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,73 – 8,65 (м, 1H), 8,07 (с, 3H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,17 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,85 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,49 (с, 3H), 4,22 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,77 – 3,65 (м, 2H), 3,24 – 3,19 (м, 1H), 3,14 (дд, J = 10,6, 4,1 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 1,97 (с, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,64 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,47 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,8, 4,4 Гц, 1H), 0,73 (с, 1H), 0,64 (дт, J = 9,2, 4,8 Гц, 1H), 0,49 (дт, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H).
327	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,61 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,94 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 14,2, 10,4 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,80 – 3,65 (м, 3H), 3,48 (с, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,29 – 2,06 (м, 3H), 1,85 – 1,48 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,97 (с, 2H), 0,82 (дт, J = 14,8, 7,4 Гц, 1H), 0,58 (дт, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 0,20 – 0,11 (м, 1H).
328	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,39 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,06 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 14,0, 7,5 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 13,8, 6,1 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,92 – 3,53 (м, 4H), 2,85 (с, 3H), 2,38 – 2,17 (м, 1H), 1,84 (с, 4H), 1,64 (д, J = 9,0 Гц,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1H), 1,48 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,43 – 1,30 (м, 1H), 1,02 – 0,80 (м, 1H), 0,30 – 0,12 (м, 2H).
329	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,40 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,07 (с, 3H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,33 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,99 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,21 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,26 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,02 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 1,84 (с, 4H), 1,64 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 0,28 (дт, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 0,22 – 0,15 (м, 1H), -0,04 – -0,12 (м, 1H), -0,44 – -0,51 (м, 1H).
330	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,67 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 3H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,25 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,80 (т, J = 12,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 3H), 4,17 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,91 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,53 (к, J = 7,9 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,33 (с, 1H), 2,16 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,64 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 1,48 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41 – 1,23 (м, 2H), 1,19 – 1,04 (м, 1H), 0,29 (с, 3H), 0,20 (с, 1H).
331	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,72 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 3H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,07 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,87 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 3,71 (дт, J = 27,3, 8,7 Гц, 3H), 2,93 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,64 – 2,53 (м, 1H), 2,43 – 2,28 (м, 1H), 2,26 – 2,15 (м, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,64 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 1,48 (д, J = 6,8 Гц, 4H), 1,35 (дд, J = 13,0, 4,3 Гц, 1H), 0,39 – 0,18 (м, 4H).
332	614,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,18 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 3H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,03 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,71 (дт, J = 14,5, 7,6 Гц, 1H), 4,65 – 4,35 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,70 (д, J = 51,4 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,85 - 2,78 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,01 (дд, J = 13,0, 8,6 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 34,7 Гц, 3H), 1,62 (к, J = 13,5, 11,2 Гц, 2H), 1,40 (дд, J = 25,9, 5,8 Гц, 5H), 1,20 (дд, J = 20,2, 9,5 Гц, 2H), 1,02 – 0,85 (м, 1H).
333	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,19 – 8,05 (м, 3H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,16 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,90 (дд, J = 14,2, 7,5 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,76 (с, 1H), 3,53 – 3,41 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 1,90 (д, J = 47,7 Гц, 4H), 1,61 (к, J = 12,8, 11,7 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,31 (м, 1H), 1,16 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 1,05 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 0,57 (с, 1H).
334	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,08 (с, 3H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,25 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 4,73 – 4,63 (м, 1H), 4,50 – 4,40 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,76 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,37

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(с, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,91 – 1,58 (м, 8H), 1,56 – 1,29 (м, 7H), 1,12 (д, J = 27,0 Гц, 3H), 0,80 (с, 1H).
335	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 3H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,27 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,86 (дт, J = 14,6, 7,4 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,94 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,91 (д, J = 54,7 Гц, 5H), 1,60 (д, J = 23,8 Гц, 3H), 1,51 – 1,22 (м, 7H), 1,06 (с, 3H), 0,84 (с, 1H), 0,58 (с, 1H).
336	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,36 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 7,9 Гц, 4H), 7,61 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,06 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,92 - 4,85 (м, 1H), 4,70 (дм, J = 13,6 Гц, 1H), 4,60 - 4,35 (с, 4H), 4,15 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,88 (т, J = 9,9 Гц, 1H), 3,75 (т, J = 13,9 Гц, 2H), 3,58 (д, J = 15,4 Гц, 2H), 2,28 – 2,20 (м, 1H), 1,83 (шир. с, 4H), 1,68 - 1,57br (м, 1H), 1,49 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 – 1,29 (м, 1H), 0,91 (с, 2H), 0,18 (т, J = 7,4 Гц, 2H).
337	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,15 – 8,00 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,03 – 4,91 (м, 2H), 4,60 - 4,35 (т, J = 12,9 Гц, 2H), 4,15 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 4,01 (д, J = 2,1 Гц, 3H), 3,83 – 3,65 (м, 4H), 3,12 - 3,04 (м, J = 9,7 Гц, 1H), 2,20 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,83 (шир. с, 4H), 1,63 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,41 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,05 – 0,79 (м, 2H), 0,61 (шир. с, 1H), 0,19 (шир. с, 1H).
338	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 8,18 – 8,01 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 – 7,00 (м, 2H), 5,01 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,79 (м, 1H), 4,63-4,32 (м, 3H), 4,13 (д, J = 2,2 Гц, 3H), 4,01 (д, J = 2,2 Гц, 3H), 3,74 (с, 1H), 3,68 – 3,57 (м, 2H), 3,53 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 3,16 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 2,38-2,24 (м, 2H), 1,93 – 1,57 (м, 6H), 1,42 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 – 1,28 (м, 1H), 1,05 (с, 1H), 0,66-0,42 (м, 2H), -0,21 – -0,32 (м, 1H).
339	627,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,62 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,93 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,60 – 4,34 (м, 3H), 4,27 – 4,16 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,74 (шир. с, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,03 – 1,92 (м, 1H), 1,90 – 1,71 (м, 4H), 1,68 – 1,43 (м, 5H), 1,42 (с, 3H), 1,33 (дд, J = 12,7, 4,4 Гц, 1H), 1,26-1,13 (м, 4H).
340	627,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,18 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,05 (с, 4H), 7,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,08 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,64 – 4,31 (м, 3H), 4,24-4,16 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,74 (шир. с, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,74 – 1,53 (м, 2H), 1,51 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,46 – 1,29 (м, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,15 (д, J = 8,1 Гц, 2H).
341	641,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,07 (шир. с, 3H), 7,97 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,08 - 4,98 (м, 1H), 4,65 - 4,37 (м, 3H), 4,23 - 4,14 (м, 1H), 4,10 (с, 3H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		4,00 (с, 3H), 3,75 (шир. с, 1H), 3,53 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 3,33 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 1H), 1,88 - 1,57 (м, 6H), 1,50 – 1,30 (м, 8H), 1,15 - 1,03 (м, 3H), 0,94 (с, 3H).
342	597,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,67 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,06 (с, 3H), 7,60 – 7,55 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,05 - 6,99 (м, 3H), 4,96 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,75 - 4,66 (м, 1H), 4,55 - 4,32 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,12 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 2,98 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 2,76 – 2,66 (м, 1H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,04 - 1,98 (м, 1H), 1,90 - 1,73 (м, 6H), 1,67 – 1,46 (м, 2H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (дд, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 0,89 – 0,74 (м, 2H).
343	640,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,32 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,87 – 4,72 (м, 1H), 4,48 – 4,32 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,04 – 4,01 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,79 – 3,64 (м, 2H), 3,11 – 2,94 (м, 2H), 2,25 (т, J = 12,6 Гц, 1H), 2,12 – 1,93 (м, 1H), 1,89 – 1,81 (м, 2H), 1,81 – 1,67 (м, 3H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,41 – 1,30 (м, 1H), 1,29 – 1,15 (м, 3H), 1,15 – 0,98 (м, 1H), 0,96 – 0,88 (м, 1H), 0,62 – 0,53 (м, 1H), 0,50 – 0,40 (м, 1H).
344	639,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,20 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,83 (с, 2H), 8,72 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,49 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,99 – 4,72 (м, 2H), 4,69 – 4,56 (м, 1H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,56 – 3,31 (м, 2H), 3,17 – 2,88 (м, 2H), 2,46 – 2,26 (м, 4H), 2,03 – 1,82 (м, 1H), 1,66 – 1,06 (м, 7H), 0,66 – 0,48 (м, 1H).
345	656,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,17 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,34 – 7,28 (м, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,11 – 6,97 (м, 2H), 5,28 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,01 – 4,73 (м, 2H), 4,69 – 4,55 (м, 1H), 4,54 – 4,35 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,41 – 3,27 (м, 1H), 3,15 – 2,86 (м, 2H), 2,43 – 2,12 (м, 4H), 2,02 – 1,82 (м, 1H), 1,67 – 1,07 (м, 8H), 0,56 – 0,33 (м, 1H).
346	650,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 – 8,76 (м, 3H), 8,72 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,44 – 7,31 (м, 3H), 7,31 – 7,18 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,86 (дтд, J = 48,8, 9,4, 4,5 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 14,0, 2,7 Гц, 1H), 4,54 – 4,38 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,89 – 3,78 (м, 2H), 3,51 – 3,30 (м, 2H), 3,15 – 2,87 (м, 2H), 2,73 – 2,56 (м, 1H), 2,43 – 2,28 (м, 1H), 2,02 – 1,84 (м, 1H), 1,74 – 1,59 (м, 1H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,28 (м, 1H), 1,28 – 1,07 (м, 2H), 0,31 (дт, J = 8,9, 4,6 Гц, 1H), 0,23 (дт, J = 9,3, 4,9 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
347	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,84 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,40 – 7,27 (м, 3H), 7,27 – 7,15 (м, 3H), 5,16 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02 – 4,68 (м, 3H), 4,50 – 4,34 (м, 1H), 3,91 – 3,81 (м, 1H), 3,53 – 3,29 (м, 2H), 3,15 – 2,84 (м, 2H), 2,44 – 2,27 (м, 2H), 2,27 – 2,11 (м, 1H), 1,97 – 1,81 (м, 1H), 1,58 – 1,36 (м, 5H), 1,36 – 1,03 (м, 5H), 0,94 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 0,58 – 0,34 (м, 2H).
348	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,63 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,28 – 7,19 (м, 3H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,97 – 4,69 (м, 2H), 4,50 – 4,32 (м, 1H), 3,95 – 3,80 (м, 2H), 3,52 – 3,30 (м, 2H), 3,14 – 2,87 (м, 2H), 2,65 – 2,53 (м, 2H), 2,41 – 2,26 (м, 1H), 2,04 – 1,80 (м, 1H), 1,76 – 1,59 (м, 1H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,37 – 1,11 (м, 4H), 1,11 – 0,97 (м, 1H), 0,88 – 0,70 (м, 2H), 0,40 – 0,26 (м, 1H), 0,26 – 0,17 (м, 1H).
349	627,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,14 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,52 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,20 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,96 – 4,66 (м, 3H), 4,47 – 4,30 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,53 – 3,30 (м, 2H), 3,14 – 2,85 (м, 2H), 2,40 – 2,24 (м, 4H), 2,01 – 1,82 (м, 1H), 1,66 – 1,37 (м, 5H), 1,37 – 1,06 (м, 2H), 0,72 – 0,48 (м, 1H).
350	627,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,15 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,64 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,20 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,67 (м, 3H), 4,48 – 4,34 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,51 – 3,31 (м, 2H), 3,13 – 2,86 (м, 2H), 2,43 – 2,25 (м, 4H), 2,00 – 1,84 (м, 1H), 1,65 – 1,36 (м, 5H), 1,36 – 1,06 (м, 2H), 0,64 – 0,48 (м, 1H).
351	638,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 – 8,68 (м, 3H), 8,65 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,34 – 7,04 (м, 6H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,70 (м, 2H), 4,49 – 4,31 (м, 1H), 4,24 (дд, J = 14,2, 7,5 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,43 – 3,34 (м, 2H), 3,14 – 2,87 (м, 3H), 2,74 (ддд, J = 14,6, 10,6, 4,1 Гц, 1H), 2,41 – 2,25 (м, 2H), 2,01 – 1,71 (м, 2H), 1,62 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,58 – 1,45 (м, 1H), 1,18 – 1,01 (м, 0H), 0,88 – 0,72 (м, 1H), 0,44 – 0,29 (м, 2H).
352	644,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,98 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,35 – 7,14 (м, 5H), 5,22 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,98 – 4,66 (м, 3H), 4,48 – 4,33 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,52 – 3,31 (м, 2H), 3,12 – 2,88 (м, 2H), 2,48 – 2,15 (м, 4H), 2,01 – 1,79 (м, 1H), 1,67 – 1,36 (м, 5H), 1,36 – 1,08 (м, 2H), 0,61 – 0,41 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
353	653,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,14 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,63 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,34 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,23 – 5,12 (м, 1H), 5,01 – 4,68 (м, 3H), 4,48 – 4,32 (м, 1H), 3,91 – 3,80 (м, 1H), 3,12 – 2,88 (м, 2H), 2,41 – 2,25 (м, 3H), 2,01 – 1,78 (м, 1H), 1,58 – 1,37 (м, 5H), 1,36 – 1,06 (м, 5H), 1,03 – 0,86 (м, 1H), 0,60 – 0,35 (м, 2H).
354	687,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,41 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,41 – 5,24 (м, 1H), 5,04 – 4,67 (м, 3H), 4,49 – 4,32 (м, 2H), 3,91 – 3,76 (м, 1H), 3,56 – 3,29 (м, 2H), 3,13 – 2,84 (м, 2H), 2,40 – 2,23 (м, 2H), 2,14 – 1,80 (м, 2H), 1,60 – 1,37 (м, 5H), 1,37 – 1,05 (м, 4H), 1,02 – 0,86 (м, 1H), 0,55 – 0,28 (м, 2H).
355	671,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,46 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,82 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 8,63 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,26 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02 – 4,70 (м, 3H), 4,47 – 4,33 (м, 2H), 3,85 (тт, J = 7,2, 3,9 Гц, 1H), 3,53 – 3,31 (м, 2H), 3,14 – 2,87 (м, 2H), 2,43 – 2,24 (м, 2H), 2,14 (тд, J = 12,6, 3,8 Гц, 1H), 2,00 – 1,81 (м, 1H), 1,58 – 1,37 (м, 5H), 1,37 – 1,06 (м, 4H), 1,02 – 0,88 (м, 1H), 0,51 – 0,29 (м, 2H).
356	687,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,66 – 8,56 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,14 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 – 4,68 (м, 3H), 4,47 – 4,32 (м, 1H), 3,89 – 3,80 (м, 1H), 3,55 – 3,29 (м, 2H), 3,15 – 2,87 (м, 2H), 2,42 – 2,23 (м, 5H), 2,01 – 1,81 (м, 1H), 1,57 – 1,36 (м, 5H), 1,36 – 1,03 (м, 3H), 1,03 – 0,86 (м, 1H), 0,56 – 0,35 (м, 2H).
357	687,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,20 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,65 – 8,56 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,15 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 – 4,68 (м, 3H), 4,49 – 4,32 (м, 1H), 3,91 – 3,76 (м, 1H), 3,54 – 3,29 (м, 2H), 3,17 – 2,86 (м, 2H), 2,49 – 2,44 (м, 1H), 2,41 – 2,23 (м, 3H), 2,00 – 1,79 (м, 1H), 1,61 – 1,05 (м, 9H), 1,03 – 0,87 (м, 1H), 0,61 – 0,33 (м, 2H).
358	651,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,16 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,40 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,20 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,92 – 4,76 (м, 1H), 4,69 – 4,54 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,79 (м, 1H), 3,76 – 3,64 (м, 1H), 3,61 – 3,46 (м, 2H), 3,46 – 3,27 (м, 4H), 2,42 – 2,29 (м, 3H), 2,03 – 1,87 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,62 – 1,07 (м, 8H), 0,63 – 0,43 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
359	685,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,23 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,16 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,89 – 4,77 (м, 1H), 4,66 – 4,53 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,80 (м, 1H), 3,76 – 3,65 (м, 1H), 3,63 – 3,46 (м, 2H), 3,46 – 3,30 (м, 4H), 2,42 – 2,26 (м, 3H), 2,02 – 1,85 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,57 – 1,32 (м, 5H), 1,31 – 1,06 (м, 3H), 0,60 – 0,42 (м, 1H).
360	668,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,18 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,32 (тд, J = 8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,07 – 6,99 (м, 2H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,28 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,96 – 4,83 (м, 1H), 4,64 – 4,53 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,74 – 3,67 (м, 2H), 3,58 – 3,48 (м, 3H), 3,45 – 3,31 (м, 4H), 2,30 – 2,12 (м, 2H), 2,02 – 1,86 (м, 1H), 1,84 – 1,68 (м, 1H), 1,59 – 1,33 (м, 5H), 1,33 – 1,10 (м, 3H), 0,52 – 0,32 (м, 1H).
361	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 – 7,85 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,05 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,37 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,96 – 4,84 (м, 1H), 4,62 – 4,51 (м, 1H), 4,30 – 4,04 (м, 4H), 3,99 (с, 3H), 3,33 – 3,01 (м, 4H), 2,66 – 2,52 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,25 – 2,06 (м, 2H), 2,06 – 1,92 (м, 1H), 1,83 – 1,71 (м, 1H), 1,67 – 1,34 (м, 7H), 1,32 – 1,12 (м, 2H), 0,52 – 0,34 (м, 1H).
362	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 – 7,88 (м, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,05 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,37 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,97 – 4,86 (м, 1H), 4,62 – 4,50 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,96 – 3,78 (м, 1H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,59 – 3,47 (м, 3H), 3,49 – 3,31 (м, 5H), 2,62 – 2,52 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,25 – 2,04 (м, 2H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,65 – 1,36 (м, 5H), 1,34 – 0,98 (м, 2H), 0,52 – 0,33 (м, 1H).
363	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,90 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,80 – 8,65 (м, 3H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,05 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,37 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,97 – 4,75 (м, 2H), 4,63 – 4,54 (м, 1H), 4,52 – 4,36 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,50 – 3,31 (м, 2H), 3,13 – 2,89 (м, 2H), 2,60 – 2,51 (м, 1H), 2,40 – 2,27 (м, 4H), 2,27 – 2,06 (м, 2H), 2,02 – 1,83 (м, 1H), 1,71 – 1,54 (м, 1H), 1,51 – 1,38 (м, 4H), 1,33 – 1,08 (м, 2H), 0,57 – 0,37 (м, 1H).
364	666,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,80 – 8,64 (м, 3H), 8,10 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,02 – 4,74 (м, 3H), 4,50 – 4,28 (м, 2H), 4,20 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,53 – 3,30 (м, 2H), 3,16 – 2,89 (м, 2H), 2,41 – 2,14 (м, 4H), 1,92 (д, J = 23,8 Гц, 2H), 1,51 – 1,37 (м, 4H), 1,32 – 1,06 (м, 5H), 0,88 (с, 3H), 0,69 – 0,51 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
365	666,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 – 8,65 (м, 3H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,17 – 5,02 (м, 2H), 5,01 – 4,73 (м, 2H), 4,53 – 4,35 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,53 – 3,30 (м, 2H), 3,14 – 2,84 (м, 2H), 2,43 – 2,24 (м, 1H), 2,08 – 1,76 (м, 3H), 1,74 – 1,61 (м, 1H), 1,53 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,42 – 1,31 (м, 1H), 1,24 – 0,76 (м, 10H).
366	642,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,86 (м, 3H), 7,79 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,09 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,80 – 4,69 (м, 1H), 4,67 – 4,54 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,92 – 3,78 (м, 1H), 3,75 – 3,68 (м, 1H), 3,64 – 3,49 (м, 2H), 3,48 – 3,32 (м, 5H), 2,01 – 1,89 (м, 1H), 1,82 – 1,62 (м, 2H), 1,57 – 1,17 (м, 8H), 1,12 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,75 – 0,57 (м, 2H), 0,26 – 0,14 (м, 1H), -0,40 (д, J = 5,4 Гц, 1H).
367	630,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 – 8,73 (м, 2H), 8,69 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,10 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,92 (тд, J = 9,3, 4,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,72 (м, 1H), 4,62 (дд, J = 14,1, 7,8 Гц, 1H), 4,51 – 4,36 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,53 – 3,33 (м, 2H), 3,15 – 2,87 (м, 2H), 2,42 – 2,25 (м, 1H), 2,01 – 1,80 (м, 1H), 1,79 – 1,61 (м, 1H), 1,60 – 1,19 (м, 8H), 1,12 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,79 – 0,56 (м, 2H), 0,27 – 0,15 (м, 1H), -0,31 – -0,47 (м, 1H).
368	638,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 – 8,62 (м, 4H), 8,04 – 7,94 (м, 2H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,02 – 4,72 (м, 2H), 4,60 – 4,51 (м, 2H), 4,50 – 4,35 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,50 – 3,30 (м, 2H), 3,14 – 2,84 (м, 2H), 2,48 – 2,29 (м, 2H), 2,00 – 1,04 (м, 13H).
369	638,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,80 – 8,62 (м, 4H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,91 – 4,73 (м, 2H), 4,68 – 4,59 (м, 1H), 4,53 – 4,37 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,51 – 3,31 (м, 2H), 3,15 – 2,86 (м, 2H), 2,72 – 2,58 (м, 1H), 2,42 – 2,24 (м, 1H), 2,13 – 1,82 (м, 4H), 1,56 – 1,32 (м, 6H), 1,32 – 1,06 (м, 2H), 1,05 – 0,92 (м, 1H), 0,65 – 0,49 (м, 1H).
370	696,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 – 7,90 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,10 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 1H), 4,58 (т, J = 11,7 Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 – 3,77 (м, 1H), 3,76 – 3,67 (м, 1H), 3,63 – 3,47 (м, 2H), 3,46 – 3,31 (м, 4H), 2,20 – 2,06 (м, 1H), 2,04 – 1,89 (м, 1H), 1,85 – 1,69 (м, 2H), 1,64 – 1,33 (м, 7H), 1,29 (с, 3H), 0,80 – 0,53 (м, 2H), 0,38 – 0,24 (м, 1H), -0,27 – -0,42 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
371	684,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 – 8,72 (м, 2H), 8,69 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,11 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,97 – 4,74 (м, 2H), 4,64 – 4,52 (м, 1H), 4,51 – 4,34 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,49 – 3,31 (м, 2H), 3,17 – 2,85 (м, 2H), 2,41 – 2,29 (м, 1H), 2,19 – 2,05 (м, 1H), 2,03 – 1,83 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,67 – 1,36 (м, 7H), 1,28 (с, 3H), 0,83 – 0,67 (м, 1H), 0,67 – 0,57 (м, 1H), 0,39 – 0,22 (м, 1H), -0,22 – -0,37 (м, 1H).
372	696,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,34 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 – 7,88 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,90 – 4,77 (м, 1H), 4,65 – 4,52 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,94 – 3,76 (м, 1H), 3,73 – 3,64 (м, 1H), 3,62 – 3,48 (м, 2H), 3,46 – 3,30 (м, 4H), 2,38 – 2,24 (м, 1H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,68 (м, 1H), 1,67 – 1,31 (м, 7H), 1,30 – 1,07 (м, 4H), 0,80 – 0,67 (м, 2H), 0,32 – 0,17 (м, 1H), -0,33 – -0,46 (м, 1H).
373	684,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 – 8,70 (м, 2H), 8,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,19 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,96 – 4,73 (м, 2H), 4,65 – 4,50 (м, 1H), 4,50 – 4,34 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,51 – 3,27 (м, 2H), 3,14 – 2,89 (м, 2H), 2,42 – 2,22 (м, 2H), 2,03 – 1,83 (м, 1H), 1,67 – 1,08 (м, 11H), 0,84 – 0,60 (м, 2H), 0,33 – 0,21 (м, 1H), -0,29 – -0,43 (м, 1H).
374	638,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,04 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 – 7,88 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,25 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,81 – 4,69 (м, 1H), 4,55 – 4,44 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,95 – 3,78 (м, 2H), 3,75 – 3,68 (м, 1H), 3,64 – 3,46 (м, 2H), 3,46 – 3,30 (м, 4H), 2,23 – 2,02 (м, 2H), 2,02 – 1,89 (м, 1H), 1,86 – 1,70 (м, 2H), 1,66 – 1,08 (м, 9H), 0,98 – 0,81 (м, 1H).
375	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,03 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,81 – 8,72 (м, 2H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,26 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,99 – 4,69 (м, 2H), 4,60 – 4,36 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,50 – 3,32 (м, 2H), 3,16 – 2,88 (м, 2H), 2,42 – 2,28 (м, 1H), 2,23 – 2,03 (м, 2H), 2,01 – 1,85 (м, 1H), 1,85 – 1,69 (м, 1H), 1,69 – 1,38 (м, 6H), 1,38 – 1,12 (м, 3H), 1,02 – 0,87 (м, 1H).
376	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 – 8,63 (м, 3H), 8,33 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,11 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,75 (м, 2H), 4,75 – 4,58 (м, 1H), 4,53 – 4,36 (м, 1H), 3,91 – 3,82 (м, 1H), 3,50 – 3,33 (м, 2H), 3,15 – 3,02 (м, 1H), 3,02 – 2,85 (м, 1H), 2,41 – 2,26 (м, 1H), 2,00 – 1,84 (м, 2H), 1,80 – 1,56 (м, 2H), 1,52 – 1,00 (м, 15H), 0,95 (с, 3H), 0,92 – 0,82 (м, 1H), 0,63 – 0,46 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
377	662,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,77 – 8,69 (м, 2H), 8,67 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,25 – 7,21 (м, 2H), 5,55 – 5,40 (м, 1H), 5,10 (дд, J = 31,2, 14,6 Гц, 1H), 4,94 – 4,71 (м, 2H), 4,47 – 4,32 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,52 – 3,30 (м, 2H), 3,14 – 2,87 (м, 2H), 2,38 – 2,30 (м, 1H), 2,21 – 1,85 (м, 3H), 1,61 – 1,22 (м, 9H).
378	662,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,74 – 8,63 (м, 3H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,68 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,14 – 4,94 (м, 2H), 4,94 – 4,70 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,46 – 3,32 (м, 1H), 3,12 – 2,87 (м, 2H), 2,39 – 2,25 (м, 1H), 2,14 – 1,83 (м, 4H), 1,82 – 1,54 (м, 2H), 1,52 – 1,30 (м, 5H), 1,16 – 0,98 (м, 1H).
379	602,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 – 8,69 (м, 2H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,09 (дд, J = 14,4, 4,0 Гц, 2H), 4,98 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,81 (дтд, J = 49,0, 9,4, 4,6 Гц, 1H), 4,49 (дд, J = 14,4, 11,6 Гц, 1H), 4,44 – 4,35 (м, 1H), 3,52 – 3,32 (м, 2H), 3,12 – 2,89 (м, 2H), 2,39 – 2,27 (м, 1H), 1,99 – 1,84 (м, 2H), 1,53 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,37 – 1,21 (м, 1H), 1,02 – 0,75 (м, 3H), 0,71 – 0,31 (м, 5H), 0,04 – 0,01 (м, 1H).
380	668,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,90 – 8,66 (м, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,63 – 4,51 (м, 1H), 4,49 – 4,34 (м, 1H), 4,14 (д, J = 2,2 Гц, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,48 – 3,33 (м, 2H), 3,06 – 2,79 (м, 3H), 2,23 – 2,13 (м, 1H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,85 – 1,57 (м, 3H), 1,55 – 1,26 (м, 8H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,98 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
381	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 – 8,70 (м, 2H), 8,69 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,93 – 4,71 (м, 4H), 4,48 – 4,33 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,52 – 3,32 (м, 2H), 3,13 – 2,88 (м, 2H), 2,69 – 2,55 (м, 1H), 2,39 – 2,27 (м, 1H), 2,10 – 1,85 (м, 3H), 1,54 – 1,36 (м, 6H), 1,31 – 1,07 (м, 2H), 1,02 – 0,90 (м, 1H), 0,63 – 0,48 (м, 1H).
382	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,76 – 8,68 (м, 2H), 8,64 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,93 – 4,64 (м, 2H), 4,64 – 4,51 (м, 2H), 4,47 – 4,33 (м, 1H), 4,01 – 3,95 (м, 2H), 3,51 – 3,31 (м, 2H), 3,10 – 2,88 (м, 2H), 2,39 – 2,20 (м, 2H), 2,06 – 1,85 (м, 3H), 1,75 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,70 – 1,61 (м, 2H), 1,56 – 1,33 (м, 4H), 1,23 – 1,07 (м, 1H).
383	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 – 8,72 (м, 2H), 8,70 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,04 – 7,99 (м, 2H), 7,75 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,97 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,92 – 4,66 (м, 2H), 4,58 (дт, J = 12,9, 5,8 Гц, 1H), 4,47 – 4,34 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,50 – 3,42 (м, 1H), 3,42 – 3,32 (м, 1H), 3,11 – 2,89 (м, 2H), 2,40 – 2,29 (м, 1H), 2,00 – 1,76 (м, 4H), 1,74 –

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,48 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,26 (м, 2H), 1,26 – 1,05 (м, 1H).
384	676,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 – 8,70 (м, 2H), 8,68 – 8,61 (м, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,52 – 7,37 (м, 3H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,99 (т, J = 55,3 Гц, 1H), 5,40 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,00 – 4,66 (м, 3H), 4,47 – 4,34 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,53 – 3,33 (м, 1H), 3,12 – 2,89 (м, 2H), 2,63 – 2,51 (м, 1H), 2,42 – 2,25 (м, 2H), 2,19 (тд, J = 12,5, 4,3 Гц, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 1H), 1,73 – 1,56 (м, 1H), 1,54 – 1,39 (м, 4H), 1,39 – 1,10 (м, 2H), 0,57 – 0,39 (м, 1H).
385	638,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 – 8,70 (м, 2H), 8,63 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,25 – 5,05 (м, 2H), 4,94 – 4,70 (м, 2H), 4,48 – 4,34 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,53 – 3,43 (м, 1H), 3,43 – 3,34 (м, 2H), 3,11 – 2,88 (м, 2H), 2,39 – 2,24 (м, 1H), 1,98 – 1,65 (м, 3H), 1,64 – 1,47 (м, 2H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 – 1,10 (м, 2H), 1,07 – 0,97 (м, 1H), 0,77 – 0,63 (м, 3H).
386	638,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,09 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,93 – 4,63 (м, 3H), 4,45 – 4,30 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,51 – 3,34 (м, 2H), 3,15 – 2,77 (м, 2H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 1,96 – 1,82 (м, 2H), 1,60 – 0,68 (м, 11H), 0,59 – 0,49 (м, 1H).
387	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 – 8,68 (м, 2H), 8,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,38 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,03 – 7,97 (м, 2H), 7,61 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,13 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,92 – 4,70 (м, 2H), 4,66 – 4,53 (м, 1H), 4,48 – 4,31 (м, 1H), 3,81 (тт, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 3,51 – 3,30 (м, 2H), 3,11 – 2,88 (м, 2H), 2,40 – 2,27 (м, 1H), 1,98 – 1,84 (м, 2H), 1,76 – 1,44 (м, 6H), 1,42 – 1,13 (м, 6H), 1,09 – 0,91 (м, 3H), 0,85 – 0,76 (м, 1H), 0,71 – 0,62 (м, 1H).
388	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 – 8,69 (м, 2H), 8,63 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,03 – 7,97 (м, 2H), 7,62 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,19 (дк, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 4,93 – 4,71 (м, 3H), 4,47 – 4,33 (м, 1H), 3,82 (тт, J = 7,1, 3,8 Гц, 1H), 3,51 – 3,33 (м, 2H), 3,11 – 2,87 (м, 2H), 2,41 – 2,20 (м, 2H), 2,03 (ддд, J = 9,4, 7,6, 3,7 Гц, 1H), 1,98 – 1,83 (м, 1H), 1,83 – 1,04 (м, 13H), 0,95 (ддд, J = 11,2, 9,4, 6,1 Гц, 1H), 0,88 – 0,80 (м, 1H), 0,67 – 0,57 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
389	688,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,80 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,71 (с, 2H), 8,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,66 – 5,55 (м, 1H), 5,12 (дд, J = 32,0, 14,7 Гц, 1H), 4,96 – 4,69 (м, 2H), 4,46 – 4,30 (м, 1H), 3,85 – 3,79 (м, 1H), 3,51 – 3,32 (м, 2H), 3,13 – 2,86 (м, 2H), 2,71 – 2,63 (м, 1H), 2,40 – 2,27 (м, 1H), 2,20 – 1,80 (м, 4H), 1,63 – 1,19 (м, 8H), 1,05 – 0,95 (м, 1H), 0,94 – 0,84 (м, 1H), 0,44 – 0,32 (м, 1H).
390	688,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,75 – 8,68 (м, 2H), 8,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,89 – 5,76 (м, 1H), 5,12 (дд, J = 27,3, 14,5 Гц, 1H), 4,92 – 4,68 (м, 1H), 4,57 – 4,47 (м, 1H), 4,46 – 4,33 (м, 1H), 3,90 – 3,81 (м, 1H), 3,51 – 3,32 (м, 2H), 3,11 – 2,86 (м, 2H), 2,40 – 2,22 (м, 1H), 2,08 – 1,73 (м, 8H), 1,66 – 1,53 (м, 1H), 1,51 – 1,24 (м, 3H), 1,17 – 1,00 (м, 2H), 0,96 – 0,85 (м, 1H), 0,53 – 0,43 (м, 1H).
391	688,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,81 – 8,73 (м, 2H), 8,66 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,89 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 27,3, 14,7 Гц, 1H), 4,99 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,82 (дтд, J = 49,0, 9,6, 4,6 Гц, 1H), 4,46 – 4,34 (м, 1H), 3,89 – 3,80 (м, 1H), 3,53 – 3,30 (м, 2H), 3,11 – 2,86 (м, 2H), 2,41 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 1,56 (м, 7H), 1,49 – 1,26 (м, 5H), 1,16 – 0,86 (м, 3H), 0,48 – 0,37 (м, 1H).
392	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 – 8,68 (м, 3H), 8,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,92 – 4,71 (м, 4H), 4,46 – 4,33 (м, 1H), 3,86 – 3,79 (м, 1H), 3,51 – 3,32 (м, 2H), 3,11 – 2,88 (м, 2H), 2,39 – 2,27 (м, 1H), 2,14 – 1,79 (м, 3H), 1,49 – 0,86 (м, 13H), 0,48 – 0,32 (м, 2H).
393	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,80 – 8,69 (м, 2H), 8,65 – 8,59 (м, 1H), 8,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,93 – 4,71 (м, 2H), 4,70 – 4,52 (м, 2H), 4,47 – 4,32 (м, 1H), 3,82 (тт, J = 7,0, 3,9 Гц, 1H), 3,51 – 3,32 (м, 2H), 3,10 – 2,89 (м, 2H), 2,39 – 2,23 (м, 1H), 2,09 – 1,82 (м, 3H), 1,75 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,70 – 1,09 (м, 10H), 0,90 – 0,80 (м, 1H), 0,70 – 0,59 (м, 1H).
394	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 – 8,72 (м, 2H), 8,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 – 7,98 (м, 2H), 7,62 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,97 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,92 – 4,71 (м, 2H), 4,67 – 4,57 (м, 1H), 4,47 – 4,34 (м, 1H), 3,82 (тт, J = 7,1, 3,9 Гц, 1H), 3,51 – 3,31 (м, 2H), 3,00 (д, J = 33,8 Гц, 2H), 2,40 – 2,28 (м, 1H), 1,98 – 1,76 (м, 3H), 1,72 – 1,48 (м, 4H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,26 (м, 2H), 1,26 – 1,10 (м, 4H), 0,89 – 0,80 (м, 1H), 0,69 – 0,61 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
395	667,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,30 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,83 – 8,72 (м, 2H), 8,67 – 8,59 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,35 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,01 – 4,71 (м, 3H), 4,49 – 4,35 (м, 1H), 3,90 – 3,79 (м, 1H), 3,52 – 3,31 (м, 2H), 3,10 – 2,88 (м, 2H), 2,40 – 2,28 (м, 5H), 2,15 – 2,02 (м, 1H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,57 – 1,37 (м, 4H), 1,36 – 1,05 (м, 5H), 0,94 (к, J = 5,8, 5,4 Гц, 1H), 0,51 – 0,32 (м, 3H).
396	667,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,28 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,81 – 8,72 (м, 2H), 8,63 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,36 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,01 – 4,68 (м, 3H), 4,50 – 4,32 (м, 1H), 3,89 – 3,79 (м, 1H), 3,50 – 3,33 (м, 2H), 3,09 – 2,89 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,41 – 2,28 (м, 3H), 2,25 – 2,13 (м, 1H), 2,01 – 1,84 (м, 1H), 1,56 – 1,39 (м, 4H), 1,38 – 1,07 (м, 5H), 0,94 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 0,50 – 0,37 (м, 2H).
397	700,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 – 7,91 (м, 3H), 7,52 – 7,37 (м, 4H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,99 (с, 0H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,39 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,85 (м, 1H), 4,63 – 4,53 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,95 – 3,79 (м, 1H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,63 – 3,47 (м, 2H), 3,47 – 3,31 (м, 5H), 2,62 – 2,52 (м, 1H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,24 – 2,11 (м, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,68 – 1,15 (м, 7H), 0,52 – 0,39 (м, 1H).
398	643,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,23 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,12 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,96 – 4,88 (м, 1H), 4,79 (м, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 4,68 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 4,63 – 4,54 (м, 1H), 4,43 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,42 (м, J = 25,1, 12,7 Гц, 2H), 3,07 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,12 (м, J = 14,4, 8,1 Гц, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,74 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 1,53 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 1,26 (к, J = 7,3, 6,6 Гц, 3H), 1,01 (д, J = 11,6 Гц, 2H).
399	641,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,45 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,48 (ддд, J = 16,1, 8,1, 5,4 Гц, 1H), 6,21 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,92 (дд, J = 14,0, 8,7 Гц, 2H), 4,80 (тд, J = 9,3, 4,5 Гц, 0H), 4,70 – 4,61 (м, 1H), 4,43 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 3,43 (дд, J = 26,2, 12,5 Гц, 2H), 3,02 (дд, J = 42,4, 10,5 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,94 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 1,54 (д, J = 7,0 Гц, 5H).
400	666,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,20 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,14 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,97 – 4,88 (м, 1H), 4,85 – 4,71 (м, 2H), 4,51 – 4,35 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,15 – 2,81 (м, 6H), 2,67 – 2,56 (м, 1H), 2,22 (м, J = 24,6, 12,8 Гц, 3H), 2,00 – 1,84 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 21,0 Гц, 3H), 1,29 – 1,10 (м, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
401	627,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,08 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,65 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,54 (дд, J = 5,0, 1,7 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 7,8, 4,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,23 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,95 – 4,84 (м, 1H), 4,73 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,63 (тд, J = 6,6, 3,9 Гц, 1H), 3,52 – 3,43 (м, 1H), 3,38 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,20 – 3,10 (м, 1H), 3,10 – 2,91 (м, 2H), 1,60 (дд, J = 16,2, 7,8 Гц, 2H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,26 (к, J = 7,3, 6,7 Гц, 6H).
402	654,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,66 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,14 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,89 (м, J = 9,6, 4,6 Гц, 1H), 4,78 (м, J = 13,7, 10,3 Гц, 2H), 4,52 (п, J = 7,0, 6,5 Гц, 1H), 4,41 (м, J = 13,7, 9,2, 4,5 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,13 – 3,02 (м, 2H), 3,02 – 2,91 (м, 1H), 2,85 (м, J = 13,7, 2,9 Гц, 1H), 2,70 – 2,55 (м, 1H), 2,28 (м, J = 45,3, 25,4, 12,0, 3,8 Гц, 3H), 2,00 – 1,85 (м, 1H), 1,74 – 1,58 (м, 3H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 1,36 (м, J = 7,7 Гц, 3H), 1,26 (к, J = 5,2, 4,1 Гц, 2H), 1,22 – 1,09 (м, 2H), 1,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H).
403	656,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,90 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,3, 6,7 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,27 – 7,18 (м, 2H), 5,15 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,78 (м, 2H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,60 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,48 (с, 1H), 3,40 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,06 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 2,01 – 1,81 (м, 3H), 1,64 (дд, J = 40,9, 11,9 Гц, 3H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 (д, J = 11,1 Гц, 4 H), 1,22 (с, 3H), 0,97 (с, 3H).
404	660,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 13,2, 7,2 Гц, 2H), 7,89 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 7,15 – 7,07 (м, 2H), 5,06 – 4,97 (м, 1H), 4,88 (тд, J = 9,4, 4,5 Гц, 0H), 4,79 – 4,68 (м, 3H), 4,67 – 4,57 (м, 1H), 4,40 (дт, J = 13,5, 9,4 Гц, 1H), 3,12 – 2,92 (м, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,40 – 2,29 (м, 0H), 2,01 – 1,63 (м, 5H), 1,55 (тт, J = 10,6, 4,3 Гц, 2H), 1,49 – 1,35 (м, 5H), 1,30 – 1,17 (м, 2H), 0,87 (п, J = 4,0 Гц, 1H), 0,77 – 0,37 (м, 7H).
405	648,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 (с, 2H), 8,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,05 – 4,93 (м, 3H), 4,88 (ддд, J = 14,1, 9,3, 4,6 Гц, 1H), 4,74 (дт, J = 12,1, 9,1 Гц, 2H), 4,63 – 4,55 (м, 1H), 4,48 – 4,36 (м, 2H), 3,47 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,00 (дт, J = 32,8, 10,6 Гц, 2H), 2,40 – 2,28 (м, 1H), 1,92 (т, J = 10,9 Гц, 1H), 1,82 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 1,75 – 1,47 (м, 3H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,29 (м, 1H), 1,20 (дт, J = 19,6, 6,2 Гц, 1H), 1,01 – 0,80 (м, 3H), 0,79 – 0,52 (м, 4H), 0,48 (к, J = 5,8, 3,9 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
406	655,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,95 (м, 2H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,08 – 4,98 (м, 1H), 4,95 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 4,88 (тд, J = 9,4, 4,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 13,9, 9,6 Гц, 2H), 4,59 (д, J = 15,6 Гц, 2H), 4,54 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 4,42 (дт, J = 12,1, 6,1 Гц, 1H), 3,13 – 2,91 (м, 3H), 2,41 – 2,28 (м, 2H), 2,00 – 1,82 (м, 3H), 1,80 – 1,59 (м, 3H), 1,56 (дт, J = 8,2, 4,5 Гц, 2H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (ддд, J = 9,5, 7,2, 4,2 Гц, 1H), 1,12 – 0,96 (м, 2H), 0,92 – 0,79 (м, 2H), 0,77 – 0,59 (м, 1H), 0,52 – 0,44 (м, 1H).
407	685,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,09 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 – 7,38 (м, 2H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,23 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,90 – 4,78 (м, 1H), 4,63 – 4,53 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,40 (с, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,70 – 2,59 (м, 1H), 2,41 – 2,28 (м, 3H), 1,93 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 1,76 (с, 2H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 6H), 1,23 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 0,61 (д, J = 12,3 Гц, 2H).
408	614,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,06 – 4,97 (м, 1H), 4,69 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,12 (д, J = 2,5 Гц, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,80 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 3,66 (с, 1H), 3,40 (с, 2H), 1,80 (д, J = 30,2 Гц, 4H), 1,58 (с, 7H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,26 (к, J = 7,2, 6,7 Гц, 2H), 0,90 – 0,82 (м, 1H), 0,69 (д, J = 23,4 Гц, 2H), 0,47 (д, J = 9,1 Гц, 1H).
409	651,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,15 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,60 (дд, J = 5,1, 1,7 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 – 7,96 (м, 3H), 7,51 – 7,40 (м, 2H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,23 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,84 (т, J = 11,5 Гц, 1H), 4,63 – 4,52 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,73 – 2,62 (м, 1H), 1,93 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 1,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,46 (с, 2H), 1,28 – 1,13 (м, 2H), 0,61 (д, J = 13,0 Гц, 1H).
410	666,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (с, 2H), 8,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 7,2, 3,5 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,06 – 4,97 (м, 1H), 4,93 – 4,83 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 9,4, 4,6 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,04 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,38 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,02 (д, J = 34,3 Гц, 2H), 2,08 (с, 2H), 2,00 (с, 2H), 1,96 – 1,81 (м, 1H), 1,73 – 1,53 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,24 (с, 1H), 1,18 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 0,87 (г, J = 3,8 Гц, 1H), 0,70 (д, J = 24,7 Гц, 2H), 0,49 (т, J = 7,1 Гц, 1H).
411	628,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 5,01 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 34,5 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,84 (с, 8H), 3,38 (д, J = 48,2 Гц, 4H), 1,93 – 1,72 (м, 3H), 1,56 (д, J = 8,8 Гц, 4H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,31 – 1,12 (м, 2H), 0,87 (м, J = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 0,69 (д, J = 22,3 Гц, 2H), 0,54 – 0,42 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
412	666,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с, 2H), 8,66 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 7,2, 3,0 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 1H), 4,92 – 4,84 (м, 1H), 4,76 (м, J = 9,3, 4,5 Гц, 2H), 4,40 (с, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,01 (д, J = 36,1 Гц, 3H), 2,09 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 1,91 (т, J = 12,4 Гц, 3H), 1,73 (д, J = 26,8 Гц, 3H), 1,56 (м, J = 8,4, 4,5 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 1H), 1,24 (с, 2H), 0,91 – 0,83 (м, 1H), 0,77 – 0,56 (м, 3H), 0,49 (к, J = 5,4, 4,6 Гц, 1H).
413	630,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,87 (д, J = 24,9 Гц, 2H), 8,64 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,6, 7,2 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,08 – 4,97 (м, 1H), 4,94 – 4,70 (м, 3H), 4,41 (м, J = 13,9, 9,4 Гц, 1H), 3,56 (м, J = 7,1, 3,6 Гц, 1H), 3,43 (м, J = 32,7, 12,5 Гц, 2H), 3,00 (м, J = 31,6, 10,8 Гц, 2H), 2,35 (м, J = 13,7, 11,4, 6,5 Гц, 1H), 2,00 – 1,80 (м, 2H), 1,76 – 1,63 (м, 1H), 1,56 (м, J = 12,0, 4,9 Гц, 3H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 (м, J = 11,7, 5,2 Гц, 1H), 1,28 – 1,15 (м, 2H), 1,11 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 1,08 – 0,98 (м, 2H), 0,96 – 0,82 (м, 2H), 0,78 – 0,60 (м, 2H), 0,49 (м, J = 9,0, 5,6, 3,6 Гц, 1H).
414	702,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,49 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,18 – 8,09 (м, 2H), 8,07 – 8,00 (м, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,91 – 7,84 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,30 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,88 (т, J = 11,0 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,54 (с, 4H), 3,37 (с, 3H), 2,84 (дд, J = 12,6, 8,1 Гц, 1H), 2,60 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,56 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,54 – 1,21 (м, 4H), 0,59 (д, J = 12,5 Гц, 1H).
415	666,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (с, 2H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,44 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 8,06 – 7,95 (м, 2H), 7,54 (м, J = 10,6, 5,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,14 (м, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 5,09 – 4,96 (м, 1H), 4,90 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,66 (т, J = 11,3 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,15 (м, J = 8,0, 4,0 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,12 – 2,90 (м, 3H), 2,34 (м, J = 3,9, 2,1 Гц, 1H), 2,26 – 2,14 (м, 1H), 2,03 – 1,87 (м, 3H), 1,86 – 1,62 (м, 3H), 1,61 – 1,46 (м, 3H), 1,44 (м, J = 7,1, 2,5 Гц, 3H), 1,35 – 1,14 (м, 2H), 0,98 – 0,90 (м, 1H), 0,90 – 0,82 (м, 1H), 0,69 (с, 2H), 0,49 (п, J = 3,9 Гц, 1H).
416	630,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,75 (с, 3H), 8,63 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,45 (м, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 8,04 – 7,96 (м, 2H), 7,52 (м, J = 9,7, 2,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,17 – 7,11 (м, 1H), 5,02 (м, J = 7,3 Гц, 1H), 4,92 – 4,82 (м, 2H), 4,81 – 4,68 (м, 2H), 4,42 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,01 (д, J = 35,5 Гц, 3H), 1,99 – 1,79 (м, 3H), 1,68 (с, 2H), 1,56 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,44 (м, J = 7,1, 1,6 Гц, 3H), 1,30 – 1,20 (м, 2H), 1,18 (с, 1H), 1,11 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 1,08 – 0,97 (м, 2H), 0,97 – 0,92 (м, 1H), 0,92 – 0,84 (м, 2H), 0,75 – 0,60 (м, 3H), 0,53 – 0,44 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
417	649,8	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (с, 2H), 8,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 17,4, 7,3 Гц, 2H), 7,81 (дд, J = 11,4, 9,2 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,14 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,91 – 4,55 (м, 6H), 4,43 (д, J = 11,4 Гц, 3H), 3,61 (дт, J = 21,7, 6,0 Гц, 2H), 3,51 – 3,31 (м, 3H), 1,92 (т, J = 11,7 Гц, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,10 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 0,95 (с, 3H).
418	656,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (с, 2H), 8,70 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 10,3, 7,2 Гц, 2H), 7,83 (дд, J = 9,1, 5,1 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,19 – 4,71 (м, 6H), 4,40 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 3,01 (д, J = 33,1 Гц, 3H), 2,34 (с, 1H), 1,92 (т, J = 12,1 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 8,2 Гц, 3H), 1,51 – 1,42 (м, 4H), 1,37 (д, J = 23,5 Гц, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).
419	674,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) 8,73 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 8,12 – 8,02 (м, 2H), 7,97 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,21 (т, J = 4,1 Гц, 2H), 5,68 – 5,44 (м, 3H), 5,13 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,91 – 4,70 (м, 3H), 4,42 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 3,42 (д, J = 36,1 Гц, 3H), 3,01 (д, J = 40,7 Гц, 3H), 1,92 (т, J = 11,6 Гц, 2H), 1,76 – 1,50 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,42 – 1,26 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).
420	646,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,75 (с, 1H), 8,66 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,85 (дд, J = 18,1, 9,2 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 5,12 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,86 – 4,72 (м, 3H), 4,47 – 4,23 (м, 5H), 3,53 – 3,34 (м, 4H), 3,17 – 2,90 (м, 4H), 2,70 (д, J = 18,4 Гц, 2H), 2,39 – 2,24 (м, 3H), 1,94 – 1,84 (м, 2H), 1,82 – 1,61 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 1,39 – 1,26 (м, 4H), 1,21 (с, 2H), 0,94 (с, 2H).
421	634,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,73 (с, 1H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 14,0, 7,3 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,11 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,99 – 4,89 (м, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,47 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 2,96 (с, 1H), 1,91 (т, J = 13,0 Гц, 2H), 1,68 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 1,48 (дд, J = 21,1, 7,0 Гц, 4H), 1,37 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 1,30 (с, 1H), 1,20 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 1,15 (с, 1H), 0,95 (д, J = 10,9 Гц, 2H).
422	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,71 – 4,59 (м, 1H), 4,59 – 4,51 (м, 2H), 4,49 (с, 1H), 3,72 (ддт, J = 16,9, 14,3, 7,1 Гц, 3H), 3,55 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 3,25 – 3,10 (м, 5H), 2,50 (тт, J = 9,7, 4,4 Гц, 1H), 2,08 (с, 1H), 1,93 (с, 1H), 1,75 (с, 1H), 1,65 – 1,48 (м, 7H), 1,31 (с, 3H), 1,09 (дт, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 0,82 (с, 2H), 0,60 (дд, J = 8,4, 3,5 Гц, 1H).
423	620,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,26 (к, J = 6,9, 6,3 Гц, 1H), 5,04 – 4,91 (м, 2H), 4,57 – 4,31 (м, 5H), 3,71 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 3,17 (дт, J = 23,4, 11,9 Гц, 3H), 2,50 (тт, J = 9,6, 4,5 Гц, 2H), 2,07 (с, 2H), 1,91 (дд, J = 24,3, 11,5 Гц, 2H), 1,78 (с, 2H), 1,57 (д, J

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		= 7,0 Гц, 3H), 1,49 (д, J = 11,9 Гц, 2H), 1,42 (т, J = 7,2 Гц, 5H), 1,31 (с, 3H), 1,09 (с, 3H).
424	678,7	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,12 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,27 (дд, J = 7,2, 5,1 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 9,8, 4,5 Гц, 2H), 4,57 (с, 1H), 4,50 (дд, J = 10,0, 4,7 Гц, 1H), 4,35 (ддд, J = 14,2, 9,2, 5,7 Гц, 1H), 3,80 (г, J = 6,0 Гц, 2H), 3,70 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,59 – 3,44 (м, 2H), 3,24 – 3,09 (м, 2H), 2,50 (тт, J = 9,9, 4,2 Гц, 1H), 1,90 (т, J = 11,5 Гц, 1H), 1,77 (с, 1H), 1,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,54 – 1,32 (м, 4H), 1,31 (с, 2H), 1,09 (с, 3H), 1,00 (дд, J = 18,7, 6,1 Гц, 4H).
425	664,6	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,12 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,30 – 5,22 (м, 1H), 4,96 (дт, J = 9,4, 4,9 Гц, 2H), 4,67 – 4,45 (м, 3H), 4,34 (ддд, J = 14,0, 9,3, 5,7 Гц, 1H), 3,85 – 3,67 (м, 3H), 3,55 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 3,46 – 3,34 (м, 2H), 3,24 – 3,10 (м, 2H), 2,50 (тт, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,90 (т, J = 11,4 Гц, 1H), 1,78 (с, 2H), 1,57 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,52 – 1,33 (м, 4H), 1,31 (с, 3H), 1,12 – 1,01 (м, 5H).
426	629,5	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,15 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 (дт, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 4,77 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,49 (дт, J = 16,2, 10,9 Гц, 2H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,55 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,25 – 3,15 (м, 1H), 3,06 – 2,91 (м, 2H), 2,49 (тд, J = 9,7, 5,0 Гц, 1H), 1,71 (с, 1H), 1,64 – 1,43 (м, 4H), 1,32 (с, 1H), 1,09 (дт, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 0,85 – 0,76 (м, 1H), 0,60 (к, J = 7,1, 5,6 Гц, 1H).
427	678,6	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,12 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,58 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 4,54 – 4,43 (м, 2H), 3,84 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,74 – 3,66 (м, 1H), 3,59 – 3,44 (м, 3H), 3,43 – 3,35 (м, 2H), 3,29 – 3,10 (м, 11H), 2,50 (тт, J = 9,5, 4,2 Гц, 1H), 2,13 – 1,90 (м, 2H), 1,68 (ддд, J = 11,8, 10,0, 6,3 Гц, 8H), 1,56 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 5H), 1,44 (г, J = 7,4 Гц, 8H), 1,31 (с, 2H), 1,05 (т, J = 7,4 Гц, 11H), 0,82 (с, 1H), 0,64 – 0,55 (м, 1H).
428	647,8	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,11 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,10 – 7,97 (м, 1H), 7,70 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,68 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,48 (ддт, J = 23,9, 18,7, 9,3 Гц, 2H), 3,70 (дд, J = 12,5, 4,9 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,25 – 3,10 (м, 2H), 2,71 (тд, J = 6,9, 2,5 Гц, 2H), 2,50 (тт, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,96 (к, J = 7,7, 6,4 Гц, 1H), 1,67 – 1,58 (м, 3H), 1,32 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 1,09 (дт, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 0,83 (с, 2H), 0,59 (ддд, J = 7,8, 5,7, 4,0 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
429	696,6	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,13 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,18 – 7,11 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 6,91 – 6,82 (м, 1H), 6,73 – 6,63 (м, 2H), 5,10 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,83 (тт, J = 9,1, 3,2 Гц, 4H), 4,58 – 4,40 (м, 2H), 4,32 (дт, J = 10,7, 4,1 Гц, 1H), 4,22 (ддд, J = 10,9, 6,8, 4,2 Гц, 1H), 3,75 – 3,64 (м, 1H), 3,59 – 3,50 (м, 1H), 3,18 (тд, J = 13,3, 12,8, 10,1 Гц, 2H), 2,49 (тт, J = 14,1, 4,0 Гц, 1H), 2,16 – 2,00 (м, 1H), 1,86 (ддд, J = 11,6, 7,3, 3,4 Гц, 1H), 1,66 (с, 1H), 1,59 – 1,42 (м, 6H), 1,42 – 1,28 (м, 2H), 1,25 – 1,13 (м, 1H), 1,08 (дт, J = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 0,78 (с, 1H), 0,58 (ддд, J = 7,8, 5,7, 4,0 Гц, 1H).
430	648,5	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,11 (дд, J = 6,3, 1,1 Гц, 2H), 7,99 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 11,0, 7,6 Гц, 2H), 7,15 (дд, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,16 – 5,06 (м, 2H), 4,82 (дд, J = 9,6, 4,3 Гц, 2H), 4,57 – 4,43 (м, 5H), 4,41 – 4,31 (м, 2H), 3,74 (ддт, J = 30,4, 11,9, 4,0 Гц, 4H), 3,55 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 3,25 – 3,08 (м, 4H), 3,07 (д, J = 4,5 Гц, 4H), 2,50 (тт, J = 9,8, 4,4 Гц, 2H), 2,07 (с, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,56 (д, J = 7,0 Гц, 9H), 1,32 (с, 2H), 1,16 (дд, J = 6,2, 3,7 Гц, 4H), 1,09 (дт, J = 8,7, 4,5 Гц, 2H), 0,82 (с, 4H), 0,59 (с, 2H).
431	646,5	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (ддт, J = 14,4, 3,1, 1,6 Гц, 2H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,85 – 4,68 (м, 3H), 4,39 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,74 (к, J = 4,9 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,22 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 2H), 1,73 (к, J = 14,9, 13,5 Гц, 4H), 1,61 – 1,51 (м, 6H), 1,32 (с, 1H), 1,09 (дт, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 0,82 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 0,60 (ддд, J = 7,8, 5,6, 4,0 Гц, 1H).
432	658,9	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,78 (тдд, J = 14,7, 9,0, 4,3 Гц, 2H), 4,50 (кд, J = 9,5, 4,7 Гц, 1H), 4,43 – 4,34 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,80 – 3,61 (м, 3H), 3,55 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 3,27 – 3,06 (м, 4H), 2,51 (ддд, J = 14,2, 10,2, 4,1 Гц, 1H), 1,73 (с, 1H), 1,67 – 1,41 (м, 6H), 1,36 – 1,29 (м, 1H), 1,09 (дт, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 0,60 (ддд, J = 7,8, 5,7, 4,0 Гц, 1H).
433	628,6	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (ддт, J = 14,4, 3,1, 1,6 Гц, 2H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,85 – 4,68 (м, 3H), 4,39 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,74 (к, J = 4,9 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,22 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 2H), 1,73 (к, J = 14,9, 13,5 Гц, 4H), 1,61 – 1,51 (м, 6H), 1,32 (с, 1H), 1,09 (дт, J = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 0,82 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 0,60 (ддд, J = 7,8, 5,6, 4,0 Гц, 1H).
434	697,6	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,11 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 2H), 7,69 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J = 8,3, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,78 (ддд, J = 7,0, 5,0, 0,9 Гц, 1H), 6,43 (дт, J = 8,4, 0,9 Гц, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 (дт, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 13,8, 9,3 Гц, 1H), 4,66 – 4,39 (м, 4H), 3,70 (дт, J = 13,0, 4,2 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 3,23 – 3,09 (м, 2H), 2,50 (тт, J = 9,7, 4,3 Гц, 1H), 2,16 – 2,00 (м, 1H), 1,96 – 1,87 (м, 1H), 1,56 (т, J = 8,3 Гц, 8H), 1,33 – 1,20 (м, 1H), 1,09 (дт, J = 8,7, 4,5 Гц, 1H), 0,79 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 0,63 – 0,54 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
435	684,7	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 5,38 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 2H), 4,81 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,73 (ддд, J = 14,8, 6,7, 3,8 Гц, 2H), 4,61 – 4,53 (м, 1H), 3,84 – 3,52 (м, 9H), 3,49 (с, 4H), 3,20 (с, 3H), 2,81 – 2,69 (м, 2H), 2,60 – 2,45 (м, 2H), 1,83 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 1,65 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,54 – 1,41 (м, 2H), 1,31 (с, 2H), 0,72 (к, J = 12,3 Гц, 2H).
436	646,7	1H ЯМР (400 мгц, MeOD) δ 8,00 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 11,6, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,75 (тдд, J = 21,3, 13,4, 5,0 Гц, 2H), 4,50 (дт, J = 14,2, 4,1 Гц, 1H), 3,82 (дт, J = 6,1, 3,1 Гц, 1H), 3,73 (к, J = 5,0 Гц, 3H), 3,63 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 1,72 (д, J = 10,7 Гц, 2H), 1,57 (т, J = 5,4 Гц, 6H), 1,47 (с, 1H), 1,31 (с, 1H), 1,09 (дт, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 0,88 – 0,74 (м, 2H), 0,60 (ддд, J = 7,9, 5,7, 4,0 Гц, 1H).
437	663,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,43 – 7,36 (м, 2H), 7,19 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,60 – 5,45 (м, 1H), 4,95 (дд, J = 30,0, 15,6 Гц, 1H), 4,86 – 4,74 (м, 1H), 4,54 (с, 0H), 4,25 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,44 – 3,22 (м, 1H), 2,75 (д, J = 13,3 Гц, 0H), 1,98 (с, 1H), 1,92 – 1,73 (м, 3H), 1,65 (с, 5H), 1,59 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,52 – 1,43 (м, 1H), 1,37 – 1,20 (м, 1H), 0,85 – 0,75 (м, 1H), 0,75 – 0,61 (м, 1H), 0,54 – 0,38 (м, 2H).
438	660,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,69 – 7,58 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,33 – 7,28 (м, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,84 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 5,20 (дд, J = 27,9, 14,6 Гц, 1H), 5,12 – 5,01 (м, 1H), 5,01 – 4,94 (м, 0,4H), 4,52 (м, 0,6H), 4,19 (с, 1H), 4,09 – 4,00 (м, 2H), 3,43 – 3,21 (м, 1H), 3,17 (с, 0H), 2,84 – 2,74 (м, 0,6H), 2,27 – 2,04 (м, 2H), 2,02 – 1,90 (м, 2H), 1,80 (д, J = 29,5 Гц, 1H), 1,65 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 1,58 – 1,51 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,29 (м, 1H), 1,29 – 1,19 (м, 1H), 1,11 – 0,95 (м, 2H), 0,89 – 0,80 (м, 1H), 0,72 – 0,58 (м, 1H), 0,49 (дтд, J = 16,6, 8,4, 5,5 Гц, 3H).
439	646,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 – 7,63 (м, 3H), 7,43 – 7,27 (м, 3H), 7,27 – 7,15 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,04 – 4,92 (м, 1H), 4,92 – 4,78 (м, 1H), 4,67 – 4,47 (м, 2H), 4,30 – 4,17 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,47 – 2,95 (м, 2H), 2,85 – 2,70 (м, 1H), 2,44 – 2,29 (м, 1H), 2,22 (тд, J = 12,4, 4,4 Гц, 1H), 2,06 – 1,32 (м, 11H), 1,32 – 1,05 (м, 2H), 0,62 – 0,42 (м, 1H).
440	679,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,47 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,34 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,85 – 7,50 (м, 2H), 7,37 – 7,15 (м, 3H), 5,26 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,04 – 4,78 (м, 2H), 4,59 – 4,46 (м, 1H), 4,25 – 4,14 (м, 1H), 4,08 – 3,98 (м, 2H), 3,44 – 3,02 (м, 2H), 2,82 – 2,69 (м, 1H), 2,43 – 2,29 (м, 1H), 2,23 – 2,08 (м, 1H), 2,05 – 1,37 (м, 11H), 1,37 – 0,94 (м, 5H), 0,53 – 0,30 (м, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
441	626,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,87 – 4,74 (м, 1H), 4,63 – 4,33 (м, 2H), 4,29 – 4,18 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,46 – 2,96 (м, 2H), 2,84 – 2,69 (м, 1H), 2,03 – 1,48 (м, 9H), 1,48 – 1,26 (м, 8H), 1,21 (с, 3H), 1,16 – 0,98 (м, 2H), 0,94 (с, 3H).
442	646,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,55 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 – 7,61 (м, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,51 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,24 – 4,88 (м, 2H), 4,64 – 4,45 (м, 1H), 4,32 – 4,18 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,46 – 3,03 (м, 2H), 2,85 – 2,68 (м, 1H), 2,28 – 1,48 (м, 10H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,15 (м, 2H), 0,93 – 0,77 (м, 1H), 0,73 – 0,55 (м, 1H), 0,55 – 0,38 (м, 2H).
443	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,67 (м, 3H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,16 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,06 – 4,17 (м, 1H), 4,61 (br. t, J = 5,8 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,40 – 3,01 (м, 2H), 2,85 – 2,68 (м, 1H), 2,02 – 1,89 (м, 1H), 1,89 – 1,70 (м, 7H), 1,63 (с, 3H), 1,55 – 1,51 (м, 3H), 1,40 – 1,27 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,21 – 1,07 (м, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,89 – 0,77 (м, 2H).
444	610,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 – 7,69 (м, 3H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,07 – 4,94 (м, 1H), 4,76 – 4,47 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,18 (м, 3H), 3,18 – 2,69 (м, 1H), 2,03 – 1,92 (м, 1H), 1,91 – 1,72 (м, 3H), 1,72 – 1,44 (м, 9H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,30 (м, 1H), 1,29 – 1,14 (м, 1H), 0,90 – 0,81 (м, 1H), 0,76 – 0,57 (м, 2H), 0,52 – 0,43 (м, 1H).
445	624,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,05 – 7,70 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,27 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,91 (м, 0,5H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,49 – 4,37 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,29 – 3,68 (м, 1,5H), 3,99 (с, 3H), 3,46 – 2,68 (м, 2H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,07 – 1,92 (м, 2H), 1,90 – 1,70 (м, 5H), 1,69 – 1,50 (м, 4H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,48 – 1,37 (м, 2H), 1,30 – 1,17 (м, 2H), 1,16 – 0,98 (м, 2H), 0,98 – 0,89 (м, 1H), 0,65 – 0,56 (м, 1H), 0,52 – 0,42 (м, 1H).
446	701,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,54 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,39 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 – 7,65 (м, 3H), 7,41 – 7,31 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,38 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,32 – 5,23 (м, 1H), 5,17 (дд, J = 31,4, 14,6 Гц, 1H), 5,05 – 4,43 (м, 1H), 4,31 – 4,18 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,50 – 3,05 (м, 1H), 2,85 – 2,52 (м, 1H), 2,45 (дд, J = 13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,15 (тд, J = 12,6, 3,7 Гц, 1H), 2,03 – 1,92 (м, 1H), 1,90 – 1,49 (м, 9H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,27 – 0,99 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
447	628,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,36 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,13 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 5,04 – 4,91 (м, 0,5H), 4,66 – 4,48 (м, 3H), 4,21 – 4,11 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,80 – 3,60 (м, 0,5H), 3,44 – 3,21 (м, 0,5H), 3,18 – 3,02 (м, 0,5H), 2,84 – 2,69 (м, 0,5H), 2,05 – 1,15 (м, 19H), 1,09 – 0,88 (м, 2H).
448	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,72 (шир. с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,53 (т, J = 13,5 Гц, 1H), 5,28 – 5,13 (м, 2H), 5,04 – 4,91 (м, 0,5H), 4,58 – 4,49 (м, 1H), 4,21 – 4,11 (м, 0,5H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,80 – 3,60 (м, 0,5H), 3,44 – 3,21 (м, 0,5H), 3,18 – 3,02 (м, 0,5H), 2,84 – 2,69 (м, 0,5H), 2,42 – 1,37 (м, 17H), 1,28 – 0,90 (м, 2H).
449	678,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,79 – 7,58 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,34 – 7,17 (м, 2H), 5,82 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 5,34 – 5,17 (м, 2H), 5,02 – 4,92 (м, 0,5H), 4,58 – 4,47 (м, 1H), 4,23 – 4,14 (м, 0,5H), 4,07 – 3,98 (м, 1H), 2,44 – 1,37 (м, 14H), 3,80 – 3,60 (м, 0,5H), 3,44 – 3,21 (м, 0,5H), 3,18 – 3,02 (м, 0,5H), 2,84 – 2,69 (м, 0,5H), 1,30 – 0,91 (м, 6H), 0,50 – 0,36 (м, 1H).
450	642,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,81 – 7,54 (м, 2H), 7,31 – 7,19 (м, 2H), 7,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,26 – 5,13 (м, 1H), 5,03 – 4,95 (м, 0,5H), 4,89 – 4,78 (м, 2H), 4,59 – 4,44 (м, 1H), 4,22 – 4,11 (м, 0,5H), 4,03 – 3,95 (м, 1H), 3,80 – 3,61 (м, 0,5H), 3,43 – 3,21 (м, 0,5H), 3,19 – 3,02 (м, 0,5H), 2,84 – 2,70 (м, 0,5H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,08 – 1,01 (м, 20H), 1,00 – 0,80 (м, 2H), 0,67 – 0,56 (м, 1H).
451	628,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,41 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,25 – 5,14 (м, 1H), 5,07 – 4,92 (м, 0,5H), 4,80 – 4,59 (м, 2H), 4,59 – 4,47 (м, 1H), 4,30 – 4,18 (м, 0,5H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,88 – 3,70 (м, 0,5H), 3,46 – 3,22 (м, 0,5H), 3,18 – 3,02 (м, 0,5H), 2,85 – 2,69 (м, 0,5H), 2,32 – 2,19 (м, 1H), 2,08 – 1,08 (м, 19H), 0,94 (тд, J = 9,9, 6,0 Гц, 1H).
452	713,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 0,3H минорный ротамер), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 0,7H основной ротамер), 7,99 (шир. с, 2H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 – 7,57 (м, 3H), 7,46 – 7,37 (м, 2H), 7,33 – 7,19 (м, 2H), 5,28 – 5,15 (м, 1H), 5,12 – 4,78 (м, 4H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,26 – 4,12 (м, 1H), 2,88 – 2,61 (м, 2H), 2,46 – 2,29 (м, 3H), 2,08 – 1,34 (м, 9H), 1,55 – 1,46 (м, 3H), 1,30 – 1,05 (м, 2H), 0,63 (шир. с, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
453	710,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,17 – 8,05 (м, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,85 – 7,57 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,35 – 7,17 (м, 2H), 6,22 (тд, J = 56,8, 3,7 Гц, 1H), 5,79 (т, J = 13,7 Гц, 0,7H основной ротамер), 6,63 (т, J = 13,7 Гц, 0,3H минорный ротамер), 5,28 – 5,15 (м, 1H), 5,14 – 5,01 (м, 1H), 4,98 (с, 0,3H минорный ротамер), 4,53 (шир. с, 0,7H основной ротамер), 4,33 (шир. с, 0,7H основной ротамер), 4,18 (с, 0,3H минорный ротамер), 3,73 (шир. с, 1H), 3,14 (шир. с, 1H) 2,75 (шир. с, 1H), 2,46 – 1,46 (м, 9H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,18 (м, 2H), 0,95 – 0,58 (м, 4H), 0,58 – 0,48 (м, 2H).
454	710,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 2H), 7,86 – 7,58 (м, 3H), 7,33 (шир. с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,91 (т, J = 56 Гц, 1H), 5,63 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 5,22 (дд, J = 27,5, 14,6 Гц, 1H), 5,14 – 5,06 (м, 1H), 4,98 (шир. с, 1H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,40 – 4,19 (м, 1H), 3,73 (шир. с, 1H), 3,22 – 3,04 (м, 1H), 2,31 – 2,05 (м, 2H), 2,04 – 1,89 (м, 2H), 1,89 – 1,45 (м, 8H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,18 (м, 2H), 0,94 – 0,84 (м, 1H), 0,76 – 0,60 (м, 1H), 0,59 – 0,47 (м, 2H).
455	660,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 7,81 (д, J = 5,9 Гц, 0,4H минорный ротамер), 7,73 (шир. с, 1H+0,6H основной ротамер), 7,67 (д, J = 8,2 Гц, 0,4H минорный изомер) 7,65 (д, J = 9,5 Гц, 0,6H основной ротамер), 7,38 (с, 0,4H минорный ротамер), 7,37 (с, 0,6H основной ротамер), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,86 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,18 (дд, J = 27,7, 14,6 Гц, 1H), 5,12 – 4,99 (м, 1H), 4,64 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 4,11 – 3,91 (м, 1H), 3,83 (шир. с, 1H), 3,40 – 3,20 (м, 1H), 3,09 (шир. с, 0,4H минорный изомер), 2,84 – 2,72 (м, 1H), 2,29 – 1,92 (м, 5H), 1,86 – 1,49 (м, 7H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,41 – 1,18 (м, 2H), 1,15 – 0,94 (м, 2H), 0,91 – 0,76 (м, 1H), 0,72 – 0,55 (м, 1H), 0,57 – 0,39 (м, 3H).
456	713,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,16 – 9,10 (м, 1H), 8,11 (дд, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 4,8 Гц, 0,4H минорный ротамер), 7,56 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 0,4H минорный ротамер), 7,33 (с, 0,6H основной ротамер), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 0,4H минорный ротамер), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 0,6H основной ротамер), 5,25 – 5,16 (м, 1H), 5,06 (с, 0,4H минорный ротамер), 4,99 – 4,85 (м, 1H), 4,84 – 4,74 (м, 1H), 4,62 (дд, J = 13,2, 6,1 Гц, 0,6H основной ротамер), 4,11 – 3,94 (м, 2H), 3,39 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 3,26 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 3,07 (т, J = 12,0 Гц, 0,4H минорный ротамер), 2,78 (т, J = 12,2 Гц, 0,6H основной ротамер), 2,72 – 2,57 (м, 1H), 2,47 – 2,27 (м, 2H), 2,07 – 1,91 (м, 2H), 1,88 –1,36 (м, 8H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 – 1,01 (м, 4H), 0,65 – 0,39 (м, 2H).
457	711,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,35 (с, 1,3H основной ротамер), 9,34 (с, 0,7H минорный ротамер), 8,19 (д, J = 8,2 Гц, 0,7H минорный ротамер), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1,3H основной ротамер), 7,97 (шир. с, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,79 – 7,66 (м, 2H), 7,68 – 7,56 (м, 1H), 7,34 (с, 0,65H основной ротамер), 7,32 (с, 0,35H

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		минорный ротамер), 7,32 – 7,17 (м, 1H), 5,61 – 5,48 (м, 1H), 5,08 – 4,91 (м, 1H), 4,90 – 4,70 (м, 1H), 4,53 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 4,18 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 4,07 – 3,98 (м, 1H), 3,74 (шир. с, 2H), 3,16 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 2,61 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 2,59 – 2,53 (м, 2H), 2,47 – 2,37 (м, 1H), 2,03 – 1,48 (м, 9H), 1,54 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,39 – 0,94 (м, 5H), 0,65 – 0,42 (м, 2H).
458	607,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,48 (шир. с, 1H), 8,46 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,24 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 8,15 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 8,04 – 7,94 (м, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,08 – 4,97 (м, 1H), 4,96 – 4,91 (м, 2H), 4,57 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,18 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 3,89 – 3,77 (м, 1H), 3,46 – 3,25 (м, 2H), 3,23 – 3,08 (м, 0,4H минорный ротамер), 2,86 – 2,75 (м, 0,6H основной ротамер), 2,05 – 1,32 (м, 12H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 – 0,99 (м, 4H), 0,91 – 0,59 (м, 4H), 0,53 – 0,44 (м, 1H).
459	716,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (шир. с, 0,2H минорный ротамер), 8,61 (д, J = 8,6 Гц, 0,2H mimor ротамер), 8,39 (д, J = 7,4 Гц, 0,8H основной ротамер), 8,21 (д, J = 7,5 Гц, 0,2H минорный ротамер), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 1H), 7,75 (шир. с, 1H), 7,56 (шир. с, 0,2H минорный ротамер), 7,36 (шир. с, 0,8H основной ротамер), 7,29 (д, J = 8,3 Гц, 0,8H основной ротамер), 7,16 (с, 0,8H основной ротамер), 6,90 (с, 0,8H основной ротамер), 5,75 (шир. с, 0,2H минорный ротамер), 5,44 – 5,08 (м, 3H), 4,99 (шир. с, 0,2H минорный ротамер), 4,53 (шир. с, 0,8H основной ротамер), 4,24 (шир. с, 0,8H основной ротамер), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,80 (шир. с, 0,2H минорный ротамер), 2,76 (шир. с, 0,8H основной ротамер), 2,27 – 1,37 (м, 16H), 1,45 (д, J = 15,5 Гц, 3H), 1,36 – 0,92 (м, 4H).
460	664,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 2H), 7,75 (шир. с, 1H), 7,40 (шир. с, 1H), 7,30 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,91 (шир. с, 1H), 5,52 – 5,23 (м, 3H), 4,99 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 4,53 (с, 0,65H основной ротамер), 4,36 – 4,09 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,47 – 3,06 (м, 3H), 2,86 – 2,54 (м, 2H), 2,04 – 1,50 (м, 7H), 1,45 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,17 – 0,97 (м, 1H).
461	697,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,24 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15 – 8,03 (м, 2H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,80 – 7,72 (м, 1H), 7,72 (шир. с, 1H), 7,65 – 7,58 (м, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 1H), 5,32 – 5,18 (м, 1H), 4,99 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 4,88 (т, J = 12,8 Гц, 0,65H основной ротамер), 4,72 – 4,56 (м, 0,65H основной ротамер), 4,52 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 4,23 (шир. с, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,47 – 3,05 (м, 3H), 2,86 – 2,65 (м, 2H), 2,09 – 1,58 (м, 8H), 1,55 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,53 – 1,34 (м, 1H), 1,33 – 1,13 (м, 2H), 0,60 – 0,42 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
462	639,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,74 (шир. с, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,20 (шир. с, 1H) 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,12 – 5,00 (м, 1H), 4,98 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 4,88 (шир. с, 1H), 4,52 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 4,32 – 4,14 (м, 2H), 4,02 – 3,92 (м, 1H), 3,44 – 2,98 (м, 3H), 2,90 – 2,63 (м, 1H), 2,08 (т, J = 12,7 Гц, 1H), 2,03 – 1,50 (м, 7H), 1,46 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,44 – 1,30 (м, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,20 – 1,00 (м, 4H), 0,94 (с, 3H), 0,91 (шир. с, 1H), 0,56 (с, 1H).
463	663,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (д, J = 9,0 Гц, 0,2H минорный ротамер), 8,68 (д, J = 9,0 Гц, 0,8H основной ротамер), 7,97 (шир. с, 2H), 7,82 – 7,62 (м, 2H), 7,44 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,38 (шир. с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 1H), 5,75 – 5,64 (м, 1H), 5,26 –5,09 (м, 1H), 4,99 (шир. с, 0,2H минорный ротамер), 4,73 (дд, J = 28,8, 15,5 Гц, 0,8H основной ротамер), 4,53 (шир. с, 0,2H минорный ротамер), 4,24 (шир. с, 0,8H основной ротамер), 4,07 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,53 – 2,99 (м, 3H), 2,92 – 2,57 (м, 1H), 2,07 – 1,49 (м, 11H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,31 –1,21 (м, 1H), 1,02 – 0,69 (м, 2H), 0,68 –0,53 (м, 2H).
464	677,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,71 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,75 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,72 (шир. с, 1H), 7,69 – 7,65 (м, 1H), 7,45 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,32 – 7,15 (м, 1H), 6,01 (т, J = 14,0 Гц, 1H), 5,25 – 5,11 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 4,77 (дд, J = 28,8, 15,5 Гц, 1H), 4,52 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 4,20 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 4,00 (шир. с, 1H), 3,74 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 3,29 – 2,71 (м, 2H), 2,22 – 1,48 (м, 11H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 – 1,18 (м, 2H), 1,11 – 0,73 (м, 5H), 0,73 – 0,55 (м, 2H), 0,52 – 0,34 (м, 1H).
465	625,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,13 – 5,00 (м, 1H), 4,99 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 4,71 – 4,44 (м, 2H), 4,35 – 4,13 (м, 1H + 0,65H основной ротамер), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,49 – 2,63 (м, 2H), 2,16 – 1,53 (м, 10H), 1,52 – 1,31 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,08 – 0,98 (м, 3H), 0,94 (с, 3H).
466	678,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,8 Гц, 0,35H минорный ротамер), 8,08 (д, J = 7,8 Гц, 0,65H основной ротамер), 8,00 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,74 (шир. с, 1H), 7,66 (д, J = 4,6 Гц, 0,35H минорный ротамер), 7,58 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 7,39 (с, 0,35H минорный ротамер), 7,38 (с, 0,65H основной ротамер), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 0,35H минорный ротамер), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 0,65H основной ротамер), 5,81 (т, J = 13,9 Гц, 1H), 5,20 (дд, J = 27,7, 14,6 Гц, 1H), 5,12 – 5,00 (м, 1H), 4,69 – 4,57 (м, 1H), 4,04 (шир. с, 2H), 3,35 – 2,99 (м, 2H), 2,82 – 2,67 (м, 1H), 2,23 – 1,50 (м, 10H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 – 0,98 (м, 4H), 0,93 – 0,80 (м, 1H), 0,74 – 0,41 (м, 4H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
467	678,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,3 Гц, 0,35H минорный ротамер), 8,05 (д, J = 8,3 Гц, 0,65H основной ротамер), 8,03 – 7,92 (м, 2H), 7,88 – 7,56 (м, 2H), 7,49 (с, 0,65H основной ротамер), 7,43 (с, 0,35H минорный ротамер), 7,29 (шир. с, 1H), 7,24 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,10 (шир. с, 1H), 5,27 – 4,91 (м, 3H), 4,87 (с, 0,35H минорный ротамер), 4,54 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 4,28 – 4,06 (м, 2H), 3,48 – 3,06 (м, 3H), 2,86 – 2,66 (м, 1H), 2,42 – 2,04 (м, 2H), 2,03 – 1,47 (м, 9H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,36 – 1,20 (м, 1H), 0,84 (шир. с, 1H), 0,73 – 0,59 (м, 1H), 0,56 – 0,45 (м, 2H).
468	678,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,85 – 7,59 (м, 2H), 7,40 – 7,18 (м, 3H), 5,81 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 5,33 – 5,02 (м, 3H + 0,35H минорный ротамер), 4,97 (шир. с, 0,35H минорный ротамер), 4,53 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 4,18 (шир. с, 0,65H основной ротамер), 4,13 – 4,01 (м, 1H), 3,72 (шир. с, 2H), 3,34 – 3,09 (м, 1H), 2,79 (шир. с, 1H), 2,31 – 1,48 (м, 10H), 1,45 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,39 – 1,20 (м, 1H), 0,91 – 0,73 (м, 2H), 0,73 – 0,57 (м, 1H), 0,58 – 0,47 (м, 2H).
469	669,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,11 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 – 7,55 (м, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,23 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,10 – 4,92 (м, 0H), 4,87 (ддд, J = 14,6, 10,8, 4,7 Гц, 1H), 4,71 – 4,60 (м, 1H), 4,60 – 4,45 (м, 0H), 4,22 – 4,14 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,87 – 3,65 (м, 0H), 3,47 – 3,24 (м, 1H), 3,24 – 3,03 (м, 0H), 2,88 – 2,72 (м, 0H), 2,70 – 2,59 (м, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 2H), 2,07 – 1,94 (м, 1H), 1,91 – 1,73 (м, 1H), 1,71 – 1,53 (м, 7H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,46 – 1,30 (м, 1H), 1,31 – 1,13 (м, 1H), 0,73 – 0,51 (м, 1H).
470	690,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,12 – 8,03 (м, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,71 (с, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 – 7,17 (м, 3H), 5,79 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,19 (дд, J = 28,0, 14,6 Гц, 1H), 5,11 – 5,03 (м, 1H), 5,01– 4,86 (м, 0,4H),4,63 – 4,39 (м, 0,6H), 4,29 – 4,13 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,58 – 3,55 (м, 3H), 3,44 - 3,34 (м, 0,5H), 2,87 – 2,70 (м, 0,5H), 2,28 – 2,03 (м, 1H), 1,96 (д, J = 12,2 Гц, 3H), 1,90 – 1,73 (м, 1H), 1,71 – 1,60 (м, 2H), 1,55 (к, J = 6,1, 5,5 Гц, 1H), 1,45 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 1,40 – 1,14 (м, 3H), 1,01 – 0,81 (м, 1H), 0,74 – 0,46 (м, 5H).
471	676,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,80 (с, 0,4H), 7,73 (с, 1,6H), 7,48 (с, 0,5H), 7,42 (с, 0,5H), 7,36 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,87 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 5,20 (дд, J = 28,0, 14,6 Гц, 1H), 5,07 (п, 1H), 5,01 – 4,90 (м, 0,4H), 4,61 – 4,42 (м, 0,5H), 4,26 – 4,14 (м, 0,6H), 4,10 – 3,99 (м, 1H), 3,46 – 3,34 (м, 0,3H), 3,34 – 3,22 (м, 1H), 3,19 (м, 0,3H), 2,86 – 2,70 (м, 0,5H), 2,28 – 2,03 (м, 2H), 2,05 – 1,92 (м, 3H), 1,91 – 1,75 (м, 1H), 1,72 – 1,59 (м, 3H), 1,59 – 1,50 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 (д, J = 17,5 Гц, 3H), 1,13 – 0,90 (м, 2H), 0,89 – 0,79 (м, 1H), 0,75 – 0,60 (м, 1H), 0,58 – 0,45 (м, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
472	695,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 – 7,52 (м, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,28 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 – 7,11 (м, 1H), 5,21 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,05 – 4,70 (м, 2H), 4,64 – 4,43 (м, 0,5H, ротамер), 4,26 – 4,13 (м, 0,5H, ротамер), 4,09 – 3,93 (м, 1H), 3,64 – 3,16 (м, 4H), 2,71 – 2,59 (м, 1H), 2,41 – 2,25 (м, 4H), 2,06 – 1,90 (м, 1H), 1,90 – 1,72 (м, 1H), 1,73 – 1,57 (м, 4H), 1,60 – 1,29 (м, 1H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,29 – 1,15 (м, 2H), 1,15 – 0,89 (м, 2H), 0,68 – 0,37 (м, 2H).
473	714,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,11 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 8,1, 3,6 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,87 – 7,81 (м, 1H), 7,42 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,23 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,90 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,63 – 4,46 (м, 2H), 4,15 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 3,14 (м, 1H) 2,76 (с, 1H), 2,72 – 2,61 (м, 1H), 2,46 – 2,28 (м, 3H), 2,02 – 1,89 (м, 2H), 1,84 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,67 (с, 2H), 1,50 (дд, J = 7,1, 4,1 Гц, 3H), 1,24 (с, 1H), 0,85 (с, 1H), 0,66 (с, 1H), 0,53 (м, 1H).
474	729,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,27 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,36 – 7,26 (м, 2H), 5,23 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,01 – 4,88 (м, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,02 (п, J = 6,0, 5,5 Гц, 1H), 3,76 (м, 1H) 3,15 (д, J = 15,9 Гц, 2H), 2,76 (с, 1H), 2,68 (м, J = 5,2, 2,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 1,76 (с, 2H), 1,65 (с, 2H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 1,31 – 1,15 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 0,59 – 0,38 (м, 2H).
475	660,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,52 (к, J = 16,1 Гц, 1H), 5,31 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,20 (к, J = 12,9, 12,1 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,26 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (с, 1H), 3,20 – 3,05 (м, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,12 – 1,89 (м, 3H), 1,79 (д, J = 19,8 Гц, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,35 – 1,18 (м, 3H), 1,03 (м, J = 9,6, 6,2, 3,5 Гц, 1H), 0,96 (м, J = 9,4, 4,5 Гц, 1H), 0,59 (м, J = 6,1, 3,7 Гц, 1H), 0,42 (м, J = 9,4, 6,1, 3,3 Гц, 1H).
476	711,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,29 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,10 (дд, J = 20,3, 8,1 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,80 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,37 – 7,26 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 5,22 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,02 – 4,79 (м, 2H), 4,52 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,04 (м, J = 10,6, 5,6, 4,8 Гц, 2H), 2,92 (дд, J = 12,8, 8,0 Гц, 2H), 2,59 – 2,52 (м, 2H), 1,95 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 1,79 (д, J = 20,7 Гц, 2H), 1,65 (с, 2H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 1,37 (д, J = 10,3 Гц, 2H), 1,23 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 0,50 (д, J = 34,9 Гц, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
477	678,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,67 (д, J = 31,6 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,77 (т, J = 13,9 Гц, 1H), 5,23 (дд, J = 27,4, 14,6 Гц, 1H), 5,14 – 5,03 (м, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,60 (т, J = 14,7 Гц, 2H), 4,46 (с, 1H), 4,30 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,15 (м, J = 30,7, 27,6, 15,2 Гц, 3H), 1,95 (к, J = 12,7, 9,6 Гц, 3H), 1,76 (с, 2H), 1,62 (д, J = 13,4 Гц, 3H), 1,55 (м, J = 8,2, 4,5 Гц, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 0,87 (п, J = 4,0 Гц, 1H), 0,66 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 0,60 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 0,51 (м, J = 6,9, 5,8, 3,6 Гц, 1H).
478	729,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,37 – 7,17 (м, 3H), 5,41 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,96 (т, J = 11,4 Гц, 1H), 4,85 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,02 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 2,61 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 2,45 – 2,35 (м, 2H), 2,15 (т, J = 12,1 Гц, 2H), 1,94 (д, J = 22,3 Гц, 2H), 1,79 (д, J = 21,7 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 59,5 Гц, 3H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,13 (м, 4H), 1,08 (с, 3H), 0,45 (с, 2H).
479	678,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,69 (д, J = 44,5 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,78 (т, J = 14,1 Гц, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,19 (дд, J = 27,7, 14,6 Гц, 1H), 5,12 – 5,01 (м, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,62 – 4,45 (м, 2H), 4,19 (с, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,19 – 2,03 (м, 2H), 2,03 – 1,91 (м, 2H), 1,77 (д, J = 19,9 Гц, 3H), 1,64 (д, J = 14,7 Гц, 3H), 1,54 (к, J = 5,3 Гц, 2H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,40 – 1,26 (м, 2H), 0,85 (к, J = 7,1, 6,1 Гц, 1H), 0,77 (м, J = 13,7, 6,5 Гц, 1H), 0,65 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 0,56 – 0,44 (м, 2H).
480	741,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,38 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,75 (шир. с, 1H), 7,61 – 7,57 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,10 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,03 - 4,85 (м, 1,5H), 4,63 (шир. с, 1H), 4,53 (с, 0,5H), 4,18 (шир. с, 0,5H), 4,04 – 3,96 (м, 1H), 3,38 (шир. с, 1H), 2,87 – 2,64 (м, 2H), 2,24 – 1,35 (м, 6H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 – 1,01 (м, 3H), 0,92 (шир. с, 1H), 0,64 (шир. с, 1H).
481	741,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,84 – 8,78 (м, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 8,03 – 7,51 (м, 3H), 7,64 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,31 - 7,18 (м, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,27 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,95 (дт, J = 14,4, 7,6 Гц, 1H), 4,83 - 4,73 (м, 1H), 4,52 (шир. с, 0,5H), 4,18 (шир. с, 0,5H), 4,05 - 3,96 (м, 1H), 3,16 (шир. с, 0,5H), 2,76 (шир. с, 0,5H), 2,12 – 1,44 (м, 4H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,02 (м, 3H), 0,95 (шир. с, 1H), 0,81 (шир. с, 1H), 0,56 (шир. с, 1H).
482	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 - 7,55 (м, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,30 - 7,19 (м, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,52 (шир. с, 0,5H), 4,17 (шир. с, 0,5H), 4,02 - 3,96 (м, 1H), 3,74 (шир. с, 0,3H), 3,36 (шир. с, 0,7H), 3,12 (шир. с, 0,3H), 2,76 (шир. с, 0,7H), 2,02 – 1,46 (м, 7H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 0,82 (м, 4H), 0,78 - 0,53 (м, 3H), 0,53 – 0,44 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
483	698,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,33 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,81 - 7,56 (м, 2H), 7,41 - 7,36 (м, 2H), 7,35 - 7,18 (м, 1H), 5,57 – 5,45 (м, 1H), 5,37 – 5,15 (м, 2H), 4,96 (шир. с, 0,3H), 4,51 (шир. с, 0,7H), 4,18 (шир. с, 0,7H), 4,07 - 3,99 (м, 1H), 3,75 (шир. с, 0,3H), 3,44 – 3,07 (м, 2H), 2,83 – 2,61 (м, 2H), 2,02 – 1,51 (м, 8H), 1,49 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 - 1,16 (м, 2H), 1,11 - 0,89 (м, 1H), 0,50 (шир. с, 1H).
484	648,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,23 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 br (с, 2H), 7,76 (шир. с, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,24 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,90 – 4,79 (м, 1H), 4,63 - 4,48 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,44 - 3,07 (м, 1H), 2,76 (шир. с, 1H), 2,46 – 2,30 (м, 1H), 2,01 - 1,92 (м, 1H), 1,88 - 1,32 (м, 8H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,21 (шир. с, 1H), 0,61 (шир. с, 1H).
485	662,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,26 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,80 -7,54 (м, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (шир. с, 1H), 5,23 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02 – 4,76 (м, 2H), 4,52 (шир. с, 0,5H), 4,17 (шир. с, 0,5H), 4,05 - 3,98 (м, 1H), 2,02 - 1,33 (м, 6H), 1,52 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,28 - 1,14 (м, 2H), 1,14 - 0,95 (м, 3H), 0,66 - 0,42 (м, 2H).
486	616,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (с, 2H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,96 – 4,87 (м, 1H), 4,87 – 4,70 (м, 3H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,51 – 3,33 (м, 2H), 3,14 – 3,02 (м, 2H), 3,02 – 2,92 (м, 1H), 2,41 – 2,30 (м, 1H), 2,30 – 2,18 (м, 1H), 2,04 – 1,86 (м, 4H), 1,67 – 1,51 (м, 4H), 1,49 – 1,33 (м, 3H), 1,32 – 1,15 (м, 3H), 0,84 – 0,71 (м, 1H), 0,68 – 0,53 (м, 1H).
487	616,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (с, 2H), 8,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,10 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,03 – 4,88 (м, 2H), 4,83 – 4,76 (м, 1H), 4,68 – 4,60 (м, 1H), 4,49 – 4,38 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,50 – 3,34 (м, 2H), 3,22 – 3,14 (м, 1H), 3,13 – 3,02 (м, 1H), 3,02 – 2,90 (м, 1H), 2,49 – 2,43 (м, 1H), 2,41 – 2,30 (м, 1H), 2,28 – 2,12 (м, 1H), 1,98 – 1,85 (м, 3H), 1,86 – 1,70 (м, 2H), 1,50 – 1,29 (м, 1H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,11 – 0,68 (м, 4H), 0,15 (д, J = 13,2 Гц, 1H).
488	626,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,21 – 8,07 (м, 2H), 8,09 – 7,98 (м, 2H), 7,89 – 7,79 (м, 2H), 7,63 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,11 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,83 (м, 1H), 4,76 – 4,58 (м, 2H), 4,02 – 3,90 (м, 1H), 3,86 – 3,77 (м, 1H), 3,66 (с, 1H), 2,26 (с, 1H), 1,99 – 1,52 (м, 7H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,28 (м, 4H), 1,29 – 1,22 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 1,18 – 0,99 (м, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,93 – 0,84 (м, 1H), 0,62 – 0,49 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
489	664,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,12 – 7,94 (м, 4H), 7,45 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,19 (тт, J = 55,0, 3,7 Гц, 1H), 5,01 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,59 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,90 – 3,78 (м, 2H), 3,60 (с, 1H), 3,44 (с, 1H), 2,02 – 1,91 (м, 1H), 1,90 – 1,75 (м, 2H), 1,72 – 1,49 (м, 5H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 - 1,34 (м, 1H), 1,30 – 1,17 (м, 1H), 0,91 – 0,82 (м, 1H), 0,78 – 0,58 (м, 2H), 0,53 – 0,43 (м, 1H).
490	654,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,06 – 4,96 (м, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (дд, J = 6,5, 3,3 Гц, 2H), 3,67 – 3,48 (м, 2H), 3,45 – 3,37 (м, 2H), 3,32 (дд, J = 10,5, 7,1 Гц, 1H), 1,99 – 1,81 (м, 2H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,69 – 1,48 (м, 4H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 - 1,35 (м, 1H), 1,31 – 1,17 (м, 1H), 1,14 – 1,01 (м, 1H), 0,91 – 0,83 (м, 1H), 0,76 – 0,59 (м, 2H), 0,56 – 0,43 (м, 3H), 0,31 – 0,20 (м, 2H).
491	686,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 3H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,22 – 7,18 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 74,9 Гц, 1H), 5,19 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,87 (т, J = 12,5 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,59 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 2,45 – 2,35 (м, 1H), 2,28 – 2,15 (м, 1H), 2,04 – 1,86 (м, 2H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 – 1,36 (м, 1H), 1,33 – 1,10 (м, 2H), 0,61 – 0,47 (м, 1H).
492	687,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,63 – 8,55 (м, 2H), 8,20 (с, 3H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 74,9 Гц, 1H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,91 – 4,79 (м, 1H), 4,72 – 4,56 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,69 – 3,50 (м, 3H), 3,51 – 3,39 (м, 1H), 2,43 – 2,34 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,48 – 1,38 (м, 1H), 1,37 – 1,23 (м, 1H), 1,24 – 1,13 (м, 2H), 0,64 – 0,46 (м, 1H).
493	658,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,07 – 4,95 (м, 1H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,64 – 4,55 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,84 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,76 – 3,67 (м, 1H), 3,61 (ддд, J = 11,2, 5,4, 3,6 Гц, 1H), 3,57 – 3,48 (м, 2H), 3,45 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 1,98 – 1,81 (м, 2H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,70 – 1,48 (м, 4H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,31 – 1,16 (м, 1H), 0,90 – 0,82 (м, 1H), 0,79 – 0,57 (м, 2H), 0,53 – 0,42 (м, 1H).
494	698,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,08 – 4,96 (м, 1H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 – 3,75 (м, 2H), 3,71 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,64 – 3,48 (м, 2H), 3,39 (с, 1H), 2,04 (д, J = 2,8 Гц, 7H), 1,87 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,70 – 1,46

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(м, 4H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 - 1,34 (м, 1H), 1,30 – 1,18 (м, 1H), 0,92 – 0,83 (м, 1H), 0,77 – 0,59 (м, 2H), 0,52 – 0,45 (м, 1H).
495	654,5	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 26,4, 8,1 Гц, 1H), 7,77 – 7,14 (м, 6H), 7,05 (с, 1H), 7,03 – 6,97 (м, 1H), 6,66 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 6,35 – 6,19 (м, 1H), 5,55 – 5,45 (м, 1H), 5,04 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 4,08 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,68 (д, J = 35,7 Гц, 2H), 3,49 (д, J = 1,4 Гц, 4H), 2,08 (д, J = 21,0 Гц, 2H), 1,86 (с, 2H), 1,68 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,60 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
496	648,7	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,82 – 7,48 (м, 2H), 7,49 – 7,18 (м, 6H), 7,04 (д, J = 24,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 6,28 (дд, J = 8,8, 4,1 Гц, 1H), 5,60 – 5,44 (м, 1H), 4,49 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 4,11 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 3,61 (д, J = 15,1 Гц, 4H), 2,58 (с, 2H), 2,40 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 1,64 (дд, J = 31,1, 6,9 Гц, 5H).
497	612,2	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,15 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,62 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 5,22 (т, J = 13,5 Гц, 2H), 4,95 (тд, J = 9,8, 4,7 Гц, 1H), 4,80 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,50 (тт, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 4,46 – 4,22 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,70 (дт, J = 12,3, 4,5 Гц, 1H), 3,63 – 3,46 (м, 1H), 3,25 – 3,06 (м, 2H), 2,83 (ддд, J = 13,9, 11,6, 5,1 Гц, 1H), 2,60 – 2,33 (м, 2H), 2,19 – 1,78 (м, 4H), 1,68 (ддд, J = 15,7, 10,0, 5,4 Гц, 1H), 1,62 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,46 (дт, J = 9,5, 5,2 Гц, 1H), 1,01 – 0,80 (м, 1H).
498	627,1	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,43 (дд, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 7,1, 4,0 Гц, 2H), 7,78 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 7,8, 4,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,36 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 5,08 (дт, J = 14,7, 7,8 Гц, 1H), 4,71 – 4,36 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,70 (дд, J = 12,9, 4,5 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,17 (ддд, J = 18,3, 13,2, 10,4 Гц, 2H), 2,62 – 2,28 (м, 5H), 2,22 – 1,99 (м, 2H), 1,65 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,45 (с, 2H), 1,41 – 1,04 (м, 1H), 0,58 (с, 1H).
499	576,2	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,15 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,22 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,54 (кд, J = 9,1, 8,3, 3,4 Гц, 2H), 4,39 (дд, J = 13,3, 9,2 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 4,3 Гц, 3H), 3,67 (дт, J = 11,5, 4,2 Гц, 1H), 3,60 – 3,49 (м, 1H), 3,38 – 3,30 (м, 2H), 3,27 – 3,06 (м, 2H), 2,49 (ддт, J = 14,6, 9,9, 4,6 Гц, 1H), 2,28 (дт, J = 10,7, 5,6 Гц, 1H), 2,17 – 2,01 (м, 3H), 2,00 – 1,88 (м, 1H), 1,87 – 1,68 (м, 2H), 1,60 (д, J = 7,1 Гц, 4H), 1,54 – 1,20 (м, 3H), 1,15 – 1,02 (м, 1H), 1,00 – 0,89 (м, 1H), 0,81 – 0,70 (м, 1H).
500	588,4	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,21 – 7,94 (м, 2H), 7,76 (дд, J = 8,6, 3,8 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 9,8, 8,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 21,2 Гц, 1H), 5,41 – 5,18 (м, 1H), 5,07 – 4,92 (м, 1H), 4,71 – 4,29 (м, 2H), 4,01 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 3,68 (д, J =

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		12,8 Гц, 2H), 3,59 – 3,43 (м, 2H), 3,29 – 3,04 (м, 2H), 2,69 – 2,36 (м, 1H), 2,10 (дд, J = 24,7, 11,7 Гц, 1H), 1,97 – 1,70 (м, 1H), 1,65 – 1,15 (м, 14H), 1,10 (с, 2H).
501	622,1	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 14,5, 8,1 Гц, 1H), 7,93 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 9,8, 8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 22,0 Гц, 1H), 5,68 – 5,17 (м, 1H), 5,18 – 4,91 (м, 1H), 4,71 (дтд, J = 48,6, 9,3, 4,5 Гц, 1H), 4,49 (кд, J = 9,3, 4,6 Гц, 1H), 4,39 – 4,03 (м, 4H), 3,66 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,62 – 3,38 (м, 2H), 3,32 – 3,10 (м, 3H), 2,98 (дд, J = 12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,46 (д, J = 36,4 Гц, 0H), 2,22 – 1,66 (м, 5H), 1,74 – 1,18 (м, 10H), 1,10 (с, 3H).
502	686,6	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,13 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 16,4, 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,28 (т, J = 74,4 Гц, 1H), 5,39 – 5,22 (м, 1H), 5,03 – 4,88 (м, 6H), 4,83 – 4,66 (м, 2H), 4,58 – 4,44 (м, 1H), 4,34 (ддд, J = 14,2, 9,5, 5,8 Гц, 1H), 4,19 (тдд, J = 11,0, 8,9, 3,8 Гц, 2H), 3,81 – 3,61 (м, 1H), 3,60 – 3,46 (м, 1H), 3,25 – 3,08 (м, 1H), 2,62 – 2,39 (м, 1H), 2,07 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 1,97 – 1,67 (м, 2H), 1,67 – 1,20 (м, 10H), 1,10 (с, 3H).
503	651,1	Н/Д
504	656,6	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,59 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,16 – 8,07 (м, 1H), 7,82 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,37 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 5,04 (дт, J = 15,2, 7,7 Гц, 1H), 4,54 – 4,42 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,87 – 3,52 (м, 8H), 3,49 (с, 3H), 2,88 – 2,64 (м, 1H), 2,61 – 2,39 (м, 1H), 2,19 – 1,94 (м, 2H), 1,85 (с, 1H), 1,65 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,55 – 1,40 (м, 3H), 1,29 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 0,67 (с, 1H).
505	618,9	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,94 – 3,54 (м, 7H), 3,49 (м, 4H), 2,20 – 1,67 (м, 4H), 1,56 (д, J = 7,1 Гц, 5H), 1,32 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 1,09 (дт, J = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 0,81 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 0,59 (к, J = 7,7, 5,9 Гц, 1H).
506	588,5	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,39 (д, J = 31,6 Гц, 3H), 2,20 (с, 1H), 2,06 – 1,62 (м, 7H), 1,65 – 1,22 (м, 10H), 1,09 (дт, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 0,86 – 0,72 (м, 2H), 0,65 – 0,51 (м, 1H).
507	606,4	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,59 – 4,32 (м, 3H), 4,24 (с, 3H), 3,66 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,58 – 3,42 (м, 2H), 3,25 – 3,05 (м, 3H), 2,63 – 2,29 (м, 1H), 2,24 – 1,89 (м, 1H), 1,74 (с, 1H), 1,65 – 1,23 (м, 12H), 1,09 (дт, J = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 0,82 (с, 2H), 0,59 (дт, J = 8,0, 4,4 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
508	610,1	1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,21 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,68 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 5,27 (дк, J = 9,9, 8,0, 7,0 Гц, 1H), 4,79 – 4,61 (м, 2H), 4,14 (д, J = 6,8 Гц, 4H), 4,05 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 2,06 (с, 2H), 1,99 (ддт, J = 12,7, 5,6, 2,8 Гц, 2H), 1,53 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,46 – 1,38 (м, 2H), 1,31 – 1,19 (м, 7H), 0,86 (дт, J = 4,4, 2,0 Гц, 1H), 0,75 – 0,65 (м, 2H), 0,58 – 0,44 (м, 1H).
509	558,4	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,5 (с, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,11 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,64 – 4,29 (м, 2H), 4,12 (д, J = 10,4 Гц, 6H), 3,26 – 2,93 (м, 2H), 1,95 (дд, J = 10,4, 6,6 Гц, 1H), 1,74 (с, 1H), 1,64 – 1,20 (м, 13H), 1,13 – 0,97 (м, 1H), 0,80 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 0,60 (к, J = 6,7, 5,6 Гц, 1H).
510	696,4	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,61 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 – 7,43 (м, 1H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 5,39 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 5,02 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,87 – 4,70 (м, 3H), 4,49 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 4,10 (с, 5H), 3,98 – 3,55 (м, 5H), 3,50 (д, J = 1,8 Гц, 3H), 3,19 (с, 4H), 2,89 – 2,69 (м, 1H), 2,63 – 2,42 (м, 2H), 1,86 (с, 1H), 1,80 – 1,37 (м, 6H), 1,29 (с, 2H), 0,74 (д, J = 12,2 Гц, 1H).
511	650,6	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,29 (м, 1H), 7,22 – 7,08 (м, 2H), 6,97 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 5,30 – 5,06 (м, 1H), 4,46 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,90 – 3,56 (м, 4H), 3,49 (с, 4H), 2,83 (с, 1H), 1,89 (дд, J = 81,3, 41,1 Гц, 5H), 1,65 – 1,25 (м, 8H), 1,12 (дд, J = 29,2, 5,8 Гц, 1H), 0,81 (с, 2H), 0,59 (с, 1H).
512	602,5	1H ЯМР (400 мгц, метанол-d4) δ 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,10 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 3,81 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,56 – 3,43 (м, 4H), 2,34 – 1,70 (м, 1H), 1,66 – 1,22 (м, 16H), 1,11 – 1,00 (м, 1H), 0,81 (с, 2H), 0,59 (с, 1H).
513	640,4	Н/Д
514	632,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,18 – 8,45 (м, 2H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,41 – 7,26 (м, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,74 (м, 1H), 4,45 – 4,19 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,54 – 3,35 (м, 2H), 3,31 – 3,18 (м, 2H), 3,09 – 2,88 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,46 – 2,19 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 1,75 – 1,53 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,53 – 1,31 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 4H), 0,95 (с, 3H).
515	618,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (шир. с, 2H), 8,63 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,67 – 7,58 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,16 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,92 – 4,70 (м, 3H), 4,47 – 4,34 (м, 1H), 3,86 – 3,76 (м, 1H), 3,42 (br. dd, J = 34,5, 12,3 Гц, 2H), 3,13 – 2,88 (м, 2H), 2,40 – 2,25 (м, 1H), 1,99 – 1,63 (м, 4H), 1,54 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,63 – 1,38

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(м, 1H), 1,37 – 1,26 (м, 1H), 1,21 – 1,07 (м, 6H), 1,00 (с, 3H), 0,86 – 0,74 (м, 2H), 0,70 – 0,64 (м, 2H).
516	600,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,90 – 8,77 (м, 2H), 8,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,61 (тд, J = 10,8, 4,3 Гц, 1H), 5,32 (тд, J = 11,0, 3,3 Гц, 1H), 5,05 – 4,76 (м, 2H), 4,65 (тд, J = 12,6, 6,2 Гц, 1H), 4,42 (дтд, J = 25,3, 12,7, 11,0, 5,2 Гц, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,49 – 3,35 (м, 1H), 3,14 – 2,90 (м, 3H), 2,74 – 2,61 (м, 1H), 2,61 – 2,47 (м, 1H), 2,42 – 2,29 (м, 1H), 2,20 – 2,08 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 2H), 1,83 (тд, J = 8,3, 5,4 Гц, 1H), 1,50 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,15 – 1,02 (м, 1H), 0,88 (тд, J = 8,5, 3,6 Гц, 1H), 0,73 – 0,64 (м, 1H).
517	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,39 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (шир. с, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,60 (тд, J = 10,9, 4,3 Гц, 1H), 5,36 – 5,25 (м, 1H), 4,99 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,62 (тд, J = 12,6, 6,2 Гц, 1H), 4,38 (тд, J = 12,7, 3,6 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,95 – 3,76 (м, 1H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,62 – 3,28 (м, 4H), 3,36 (с, 3H), 2,72 – 2,52 (м, 2H), 2,14 – 1,87 (м, 3H), 1,86 – 1,69 (м, 2H), 1,50 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,15 – 1,01 (м, 1H), 0,88 (тд, J = 8,5, 3,6 Гц, 1H), 0,73 – 0,64 (м, 1H).
518	602,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,75 (шир. с, 2H), 8,69 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,03 – 7,96 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,96 – 4,74 (м, 2H), 4,68 – 4,60 (м, 1H), 4,50 – 4,36 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,70 – 3,20 (м, 3H), 3,13 – 2,88 (м, 2H), 2,42 – 2,28 (м, 1H), 2,23 – 2,06 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,85 – 1,74 (м, 1H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,46 – 1,32 (м, 2H), 1,10 – 0,83 (м, 4H), 0,74 – 0,60 (м, 3H), 0,39 – 0,23 (м, 1H).
519	614,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,88 – 8,76 (м, 2H), 8,63 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (тд, J = 10,9, 4,2 Гц, 1H), 5,32 (тд, J = 10,8, 3,3 Гц, 1H), 4,98 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,93 – 4,83 (м, 2H), 4,76 (тд, J = 9,6, 4,6 Гц, 1H), 4,52 – 4,34 (м, 2H), 3,82 (тт, J = 7,1, 3,9 Гц, 1H), 3,46 (шир. д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,38 (шир. д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,12 – 2,90 (м, 2H), 2,72 – 2,58 (м, 1H), 2,48 – 2,28 (м, 2H), 2,08 – 1,87 (м, 3H), 1,84 (тд, J = 8,3, 5,4 Гц, 1H), 1,50 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,29 – 1,02 (м, 2H), 0,93 – 0,81 (м, 2H), 0,74 – 0,62 (м, 2H).
520	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (шир. с, 2H), 8,62 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,01 – 4,69 (м, 4H), 4,48 – 4,33 (м, 1H), 3,86 – 3,78 (м, 1H), 3,45 – 3,34 (м, 1H), 3,12 – 2,88 (м, 2H), 2,40 – 2,11 (м, 2H), 2,00 – 1,82 (м, 1H), 1,79 (тд, J = 8,2, 5,3 Гц, 1H), 1,41 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,46 – 1,19 (м, 5H), 1,14 – 0,81 (м, 4H), 0,74 – 0,53 (м, 2H), 0,38 – 0,12 (м, 4H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
521	588,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,87 – 8,70 (м, 2H), 8,65 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,61 (тд, J = 11,0, 4,3 Гц, 1H), 5,33 (тд, J = 10,9, 3,3 Гц, 1H), 4,99 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,93 – 4,70 (м, 2H), 4,49 – 4,34 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,47 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,11 – 2,91 (м, 2H), 2,73 – 2,60 (м, 1H), 2,58 – 2,41 (м, 1H), 2,40 – 2,28 (м, 1H), 2,17 – 2,04 (м, 1H), 1,93 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 1,83 (тд, J = 8,2, 5,4 Гц, 1H), 1,50 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,15 – 1,02 (м, 1H), 0,88 (тд, J = 8,6, 3,7 Гц, 1H), 0,68 (ддд, J = 7,0, 5,3, 3,7 Гц, 1H).
522	590,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,86 – 8,70 (м, 2H), 8,64 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,98 – 4,71 (м, 3H), 4,41 (tq, J = 14,1, 5,0 Гц, 1H), 4,02 – 3,93 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,46 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,11 – 2,90 (м, 2H), 2,41 – 2,27 (м, 1H), 2,22 – 2,08 (м, 1H), 2,00 – 1,84 (м, 1H), 1,79 (ддд, J = 9,0, 7,6, 5,3 Гц, 1H), 1,40 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,44 – 1,34 (м, 3H), 1,10 – 0,84 (м, 3H), 0,74 – 0,56 (м, 3H), 0,38 – 0,22 (м, 1H).
523	602,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (шир. с, 2H), 8,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,97 – 4,74 (м, 2H), 4,70 – 4,59 (м, 2H), 4,51 – 4,36 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,49 – 3,34 (м, 2H), 3,13 – 2,90 (м, 2H), 2,42 – 2,29 (м, 1H), 2,00 – 1,77 (м, 2H), 1,68 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,60 (тд, J = 8,2, 5,5 Гц, 1H), 1,50 – 1,28 (м, 3H), 1,19 – 0,88 (м, 3H), 0,86 – 0,61 (м, 3H), 0,48 – 0,33 (м, 1H).
524	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,50 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,02 – 7,88 (м, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,86 – 4,73 (м, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 3H), 4,15 – 4,06 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,74 – 3,50 (м, 4H), 3,36 (с, 3H), 2,02 – 1,82 (м, 2H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,68 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,59 (тд, J = 8,2, 5,5 Гц, 1H), 1,49 – 1,20 (м, 3H), 1,18 – 0,87 (м, 3H), 0,83 – 0,62 (м, 3H), 0,43 – 0,30 (м, 1H).
525	614,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,55 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 – 7,89 (шир. с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,77 (м, 2H), 4,66 – 4,58 (м, 1H), 4,18 – 4,03 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,74 – 3,66 (м, 1H), 3,55 – 3,50 (м, 2H), 3,44 – 3,36 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,22 – 2,06 (м, 1H), 2,04 – 1,85 (м, 1H), 1,84 – 1,64 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,07 – 0,84 (м, 3H), 0,76 – 0,54 (м, 3H), 0,37 – 0,21 (м, 1H).
526	616,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,90 – 8,82 (м, 1H), 8,79 – 8,68 (м, 1H), 8,47 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,52 (шир. с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,75 (м, 1H), 4,63 – 4,34 (м, 2H), 4,21 – 4,16 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,29 (шир. д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,12 – 2,97 (м, 2H), 2,82 (br. q, J = 11,0 Гц, 1H), 2,02 – 1,77 (м, 3H), 1,75 – 1,58 (м, 3H), 1,45

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,51 – 1,25 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 0,99 (м, 2H), 0,95 (с, 3H)
527	656,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 (шир. с, 3H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,48 – 4,33 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 – 3,86 (м, 2H), 3,60 – 3,30 (м, 3H), 2,10 – 1,97 (м, 1H), 1,92 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 1,85 – 1,72 (м, 1H), 1,75 – 1,53 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,49 – 1,26 (м, 6H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 0,97 (м, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,73 – 0,40 (м, 4H).
528	636,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,23 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,34 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,24 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,89 – 4,78 (м, 1H), 4,63 – 4,54 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 – 3,48 (м, 1H), 3,41 – 3,29 (м, 1H), 3,26 – 2,81 (м, 2H), 2,73 – 2,61 (м, 1H), 2,50 – 2,30 (м, 2H), 1,88 – 1,64 (м, 3H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,64 – 1,29 (м, 4H), 1,20 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,28 – 1,13 (м, 1H), 0,62 (дд, J = 24,3, 12,2 Гц, 1H).
529	616,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,90 (шир. д, J = 11,5 Гц, 1H), 8,81 – 8,67 (м, 1H), 8,47 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,69 – 5,35 (м, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,60 – 4,49 (м, 1H), 4,46 – 4,36 (м, 1H), 4,22 – 4,15 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,29 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,11 – 2,95 (м, 2H), 2,82 (к, J = 10,7 Гц, 1H), 2,02 – 1,78 (м, 3H), 1,76 – 1,54 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,51 – 1,25 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,98 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
530	616,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,94 (шир. д, J = 11,5 Гц, 1H), 8,79 – 8,71 (м, 1H), 8,48 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,64 – 4,48 (м, 1H), 4,46 – 4,35 (м, 1H), 4,22 – 4,16 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,29 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 3,11 – 2,98 (м, 2H), 2,83 (к, J = 10,9 Гц, 1H), 2,02 – 1,78 (м, 3H), 1,67 (т, J = 8,7 Гц, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,52 – 1,27 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,16 – 1,00 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
531	610,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,08 (шир. с, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 8,43 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,01 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,77 – 4,51 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,83 – 3,51 (м, 3H), 3,43 – 3,10 (м, 3H), 2,50 – 2,41 (м, 1H), 2,18 – 2,03 (м, 1H), 1,96 – 1,29 (м, 9H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,29 – 1,16 (м, 1H), 0,92 – 0,81 (м, 1H), 0,77 – 0,57 (м, 3H), 0,52 – 0,43 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
532	610,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (шир. с, 1H), 8,52 (шир. с, 1H), 8,43 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,01 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,76 – 4,53 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,81 – 3,55 (м, 3H), 3,43 – 3,10 (м, 3H), 2,50 – 2,42 (м, 1H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 1,96 – 1,30 (м, 9H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,29 – 1,15 (м, 1H), 0,90 – 0,81 (м, 1H), 0,77 – 0,56 (м, 3H), 0,52 – 0,43 (м, 1H).
533	630,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (шир. с, 3H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 1H), 4,46 – 4,33 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,64 – 3,51 (м, 2H), 3,52 (дд, J = 11,1, 5,7 Гц, 1H), 3,45 (дд, J = 11,1, 7,3 Гц, 1H), 3,32 – 3,15 (м, 1H), 3,05 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 2,08 – 1,97 (м, 1H), 1,93 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 1,75 – 1,49 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,48 – 1,26 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
534	620,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,54 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,10 (шир. с, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,50 (дд, J = 30,1, 14,4 Гц, 1H), 5,38 – 5,27 (м, 1H), 5,26 – 5,10 (м, 1H), 4,62 – 4,40 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,75 (шир. с, 1H), 2,40 – 2,23 (м, 2H), 2,19 – 2,07 (м, 1H), 1,96 – 1,50 (м, 5H), 1,40 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 – 1,31 (м, 2H), 1,23 – 1,06 (м, 2H), 1,03 – 0,67 (м, 2H).
535	612,7	Н/Д
536	616,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 (шир. с, 3H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,18 – 5,08 (м, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 1H), 4,45 – 4,33 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,35 – 3,23 (м, 1H), 3,0 – 3,08 (м, 1H), 2,20 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 1,98 – 1,87 м, 2H), 1,73 – 1,48 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,26 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 0,98 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
537	602,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,80 (шир. с, 2H), 8,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,18 – 5,08 (м, 1H), 4,91 – 4,71 (м, 2H), 4,59 – 4,34 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,48 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,37 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,14 – 2,89 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,41 – 2,29 (м, 1H), 1,93 (т, J = 12,3 Гц, 2H), 1,75 – 1,59 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,51 – 1,28 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 1,05 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
538	624,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (с, 1H), 8,79 (шир. с, 2H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,19 – 5,08 (м, 1H), 4,95 – 4,72 (м, 2H), 4,51 – 4,33 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,53 – 3,32 (м, 2H), 3,13 – 2,91 (м, 2H), 2,40 – 2,27 (м, 1H), 2,02 – 1,84 (м, 2H), 1,76 – 1,62 (м, 2H), 1,54 – 1,28 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,18 – 1,05 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
539	616,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (шир. с, 2H), 8,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,95 – 4,69 (м, 3H), 4,53 – 4,32 (м, 2H), 3,87 – 3,78 (м, 1H), 3,47 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,14 – 2,93 (м, 2H), 2,40 – 2,28 (м, 1H), 1,99 – 1,78 (м, 1H), 1,74 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,69 – 1,06 (м, 5H), 0,97 – 0,69 (м, 4H), 0,67 – 0,58 (м, 4H), 0,58 – 0,45 (м, 1H).
540	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (шир. с, 2H), 8,65 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,24 (дк, J = 8,9, 6,8 Гц, 1H), 4,96 – 4,72 (м, 4H), 4,47 – 4,36 (м, 1H), 3,88 – 3,78 (м, 1H), 3,52 – 3,29 (м, 4H), 3,15 – 2,91 (м, 2H), 2,88 – 2,76 (м, 1H), 2,45 – 2,29 (м, 3H), 1,99 – 1,83 (м, 1H), 1,46 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,20 – 1,09 (м, 2H), 0,93 – 0,83 (м, 1H), 0,72 (шир. с, 2H), 0,62 – 0,51 (м, 1H).
541	622,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,75 (шир. с, 2H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,18 – 5,08 (м, 1H), 4,93 – 4,80 (м, 2H), 4,78 – 4,67 (м, 1H), 4,60 – 4,49 (м, 1H), 4,44 – 4,31 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,57 – 3,36 (м, 2H), 3,16 – 2,89 (м, 3H), 2,34 (шир. с, 1H), 2,00 – 1,84 (м, 2H), 1,79 – 1,59 (м, 2H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,26 (м, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,15 – 1,03 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
542	612,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 (шир. с, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,19 – 5,06 (м, 1H), 4,89 – 4,77 (м, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,80 (м, 1H), 3,65 – 3,49 (м, 2H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,76 – 1,52 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,22 (м, 6H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 0,99 (м, 4H), 0,95 (с, 3H), 0,89 – 0,77 (м, 1H), 0,53 – 0,44 (м, 1H).
543	612,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 (шир. с, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,19 – 5,06 (м, 1H), 4,89 – 4,77 (м, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,80 (м, 1H), 3,65 – 3,49 (м, 2H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,76 – 1,52 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,22 (м, 6H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 0,99 (м, 4H), 0,95 (с, 3H), 0,89 – 0,77 (м, 1H), 0,53 – 0,44 (м, 1H).
544	630,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (шир. с, 2H), 8,63 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,62 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,12 – 5,02 (м, 1H), 4,94 – 4,72 (м, 3H), 4,49 – 4,33 (м, 1H), 3,87 – 3,75 (м, 1H), 3,47 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,15 – 2,93 (м, 2H), 2,41 – 2,28 (м, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 1H), 1,74 – 1,48 (м, 4H), 1,50 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,36 – 1,08 (м, 6H), 0,93 – 0,86 (м, 1H), 0,75 – 0,49 (м, 2H), 0,19 (дд, J = 6,7, 3,4 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
545	630,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (шир. с, 2H), 8,63 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,95 – 4,73 (м, 3H), 4,66 – 4,34 (м, 2H), 3,89 – 3,78 (м, 2H), 3,47 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,12 – 2,92 (м, 2H), 2,42 – 2,27 (м, 1H), 2,03 – 1,82 (м, 2H), 1,76 – 1,43 (м, 5H), 1,51 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,43 – 1,17 (м, 4H), 1,16 (с, 3H), 0,83 – 0,70 (м, 2H), 0,37 (дд, J = 6,5, 4,3 Гц, 1H).
546	631,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (шир. с, 2H), 8,64 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,20 – 5,09 (м, 1H), 4,94 – 4,72 (м, 1H), 4,67 – 4,58 (м, 1H), 4,51 – 4,35 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,47 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,13 – 2,89 (м, 2H), 2,88 – 2,63 (м, 2H), 2,42 – 2,28 (м, 1H), 1,99 – 1,81 (м, 2H), 1,76 – 1,63 (м, 1H), 1,58 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,56 – 1,41 (м, 1H), 1,33 – 1,13 (м, 1H), 1,10 – 0,92 (м, 1H).
547	642,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,82 (шир. с, 2H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 – 7,84 (м, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,41 – 6,30 (м, 1H), 5,93 – 5,77 (м, 1H), 5,66 – 5,55 (м, 1H), 5,31 – 5,17 (м, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 1H), 4,81 (ддт, J = 49,1, 9,7, 4,9 Гц, 1H), 4,47 – 4,32 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,49 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,13 – 2,91 (м, 2H), 2,61 (дд, J = 18,3, 8,5 Гц, 1H), 2,44 – 2,34 (м, 1H), 2,06 – 1,84 (м, 1H), 1,59 – 1,38 (м, 2H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,96 – 0,86 (м, 1H), 0,83 – 0,60 (м, 2H).
548	604,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (шир. с, 2H), 8,65 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,14 – 5,03 (м, 1H), 4,91 – 4,65 (м, 3H), 4,49 – 4,34 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,47 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,44 – 3,35 (м, 1H), 3,15 – 2,89 (м, 2H), 2,42 – 2,29 (м, 1H), 2,00 – 1,83 (м, 1H), 1,73 – 1,51 (м, 3H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,44 – 1,13 (м, 5H), 0,78 – 0,64 (м, 1H), 0,18 (дд, J = 6,7, 3,4 Гц, 1H).
549	640,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,84 (шир. с, 2H), 8,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,59 – 5,17 (м, 2H), 4,95 – 4,68 (м, 2H), 4,52 – 4,34 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,47 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,14 – 2,90 (м, 2H), 2,42 – 2,26 (м, 1H), 2,12 – 1,71 (м, 5H), 1,64 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,59 – 1,38 (м, 2H), 1,30 – 0,98 (м, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,32 (дд, J = 6,8, 4,0 Гц, 1H).
550	620,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (шир. с, 2H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,40 – 6,28 (м, 1H), 5,94 – 5,70 (м, 2H), 5,22 (дд, J = 28,1, 14,5 Гц, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 1H), 4,92 – 4,67 (м, 1H), 4,48 – 4,30 (м, 1H), 3,49 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,11 – 2,88 (м, 2H), 2,66 – 2,55 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,43 – 2,25 (м, 2H), 2,01 – 1,85 (м, 1H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,59 – 1,45 (м, 2H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,95 – 0,87 (м, 1H), 0,78 – 0,59 (м, 2H).
551	622,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,80 (шир. с, 2H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,69 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,23 – 5,00 (м, 2H), 4,80 (дтд, J = 49,0, 9,4, 4,5 Гц, 1H), 4,46 – 4,32 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,49 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,18 – 2,86 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,42 – 1,88 (м, 5H), 1,69 – 1,50 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,22 (м, 1H), 0,90 – 0,80 (м, 1H), 0,70 – 0,44 (м, 3H).
552	638,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,75 (шир. с, 2H), 8,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,45 – 6,35 (м, 1H), 5,87 (т, J = 17,9 Гц, 1H), 5,69 (т, J = 12,5 Гц, 1H), 5,27 (дд, J = 28,3, 14,5 Гц, 1H), 5,19 – 5,08 (м, 1H), 4,96 – 4,72 (м, 1H), 4,49 – 4,35 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,48 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,20 – 2,91 (м, 3H), 2,41 – 2,29 (м, 1H), 2,04 – 1,71 (м, 2H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,22 (дд, J = 9,4, 3,7 Гц, 1H), 0,88 – 0,75 (м, 1H), 0,38 (дд, J = 6,5, 3,6 Гц, 1H).
553	640,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,80 (шир. с, 2H), 8,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,67 – 5,51 (м, 1H), 5,25 (дд, J = 26,9, 14,6 Гц, 1H), 5,18 – 5,05 (м, 1H), 4,97 – 4,72 (м, 1H), 4,50 – 4,35 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,48 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,44 – 3,34 (м, 1H), 3,13 – 2,90 (м, 2H), 2,44 – 2,30 (м, 1H), 2,16 – 1,52 (м, 5H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,39 – 1,03 (м, 3H), 0,54 – 0,42 (м, 1H), 0,21 (дд, J = 6,9, 3,6 Гц, 1H).
554	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 (шир. с, 2H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 (шир. с, 1H), 7,88 (шир. с, 1H), 7,78 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,55 (т, J = 13,5 Гц, 1H), 5,25 (дд, J = 26,9, 14,6 Гц, 1H), 5,18 – 5,04 (м, 1H), 4,69 (д, J = 35,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,66 (шир. с, 1H), 2,36 – 2,24 (м, 1H), 2,17 – 1,55 (м, 6H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,40 – 1,07 (м, 4H), 0,56 – 0,45 (м, 1H), 0,21 (дд, J = 6,9, 3,6 Гц, 1H).
555	618,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 (шир. с, 2H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,05 (шир. с, 1H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,18 – 5,08 (м, 1H), 4,94 – 4,63 (м, 2H), 4,50 – 4,36 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,06 – 3,95 (м, 1H), 3,76 – 3,63 (м, 1H), 2,27 (шир. с, 1H), 2,13 – 1,59 (м, 7H), 1,54 – 1,26 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,25 – 1,05 (м, 3H), 1,22 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
556	596,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,18 (шир. с, 2H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,18 – 5,07 (м, 1H), 4,90 – 4,47 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,85 – 3,61 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,35 – 2,19 (м, 1H), 2,00 – 1,54 (м, 7H), 1,52 – 1,26 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,17 – 1,01 (м, 1H), 0,95 (с, 3H).
557	610,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,17 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (шир. с, 1H), 7,63 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,08 – 4,97 (м, 1H), 4,88 – 4,58 (м, 4H), 3,95 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 3,86 – 3,76 (м, 1H), 3,74 – 3,59 (м, 1H), 2,43 – 2,17 (м, 1H), 1,95 – 1,46 (м, 9H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,08 (м, 4H), 0,96 – 0,85 (м, 2H), 0,82 – 0,56 (м, 4H), 0,52 – 0,45 (м, 1H).
558	668,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,87 (шир. с, 1H), 8,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,20 – 5,07 (м, 1H), 4,91 – 4,59 (м, 5H), 4,46 – 4,34 (м, 2H), 3,71 – 3,57 (м, 2H), 3,48 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,03 – 2,88 (м, 1H), 2,42 – 2,30 (м, 1H), 2,00 – 1,84 (м, 2H), 1,76 – 1,54 (м, 2H), 1,53 – 1,25 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,15 – 1,00 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
559	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 (шир. с, 1H), 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 1H), 4,94 – 4,32 (м, 7H), 3,48 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,13 – 2,91 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,42 – 2,26 (м, 1H), 2,03 – 1,77 (м, 3H), 1,74 – 1,33 (м, 7H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,30 – 1,16 (м, 1H), 0,92 – 0,84 (м, 1H), 0,81 – 0,58 (м, 2H), 0,56 – 0,46 (м, 1H).
560	644,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,82 (шир. с, 2H), 8,57 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,54 (т, J = 13,5 Гц, 1H), 5,18 (дд, J = 27,7, 14,6 Гц, 1H), 5,10 – 4,99 (м, 1H), 4,95 – 4,69 (м, 1H), 4,48 – 4,32 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,54 – 3,43 (м, 1H), 3,39 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 3,14 – 2,90 (м, 2H), 2,42 – 2,31 (м, 1H), 2,25 – 1,84 (м, 4H), 1,71 – 1,51 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,39 – 1,25 (м, 1H), 0,90 – 0,80 (м, 1H), 0,73 – 0,57 (м, 1H), 0,55 – 0,42 (м, 2H).
561	638,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,98 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,81 (шир. с, 2H), 8,70 (с, 1H), 8,52 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,78 – 5,70 (м, 1H), 5,59 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,16 – 4,77 (м, 2H), 4,77 – 4,58 (м, 2H), 4,56 – 4,48 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,49 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,41 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,15 – 2,90 (м, 2H), 2,75 – 2,60 (м, 1H), 2,49 – 2,33 (м, 2H), 2,02 – 1,85 (м, 1H), 1,56 – 1,45 (м, 1H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,28 (м, 2H), 0,95 – 0,79 (м, 1H), 0,64 – 0,54 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
562	640,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,98 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,83 (шир. с, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,13 – 5,02 (м, 1H), 5,00 – 4,80 (м, 1H), 4,76 – 4,66 (м, 1H), 4,63 – 4,38 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,54 – 3,47 (м, 1H), 3,47 – 3,37 (м, 1H), 3,19 – 2,89 (м, 2H), 2,47 – 2,32 (м, 1H), 2,06 – 1,55 (м, 6H), 1,54 – 1,34 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 – 1,16 (м, 1H), 0,93 – 0,82 (м, 1H), 0,80 – 0,62 (м, 2H), 0,56 – 0,44 (м, 1H).
563	567,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,69 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,10 (шир. с, 3H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,08 – 4,97 (м, 1H), 4,90 – 4,72 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,43 – 2,23 (м, 1H), 1,92 – 1,52 (м, 10H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,18 (м, 4H), 0,93 – 0,62 (м, 4H), 0,53 – 0,46 (м, 1H).
564	589,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,80 (шир. с, 2H), 8,68 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,03 – 4,74 (м, 3H), 4,52 – 4,35 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,47 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,17 – 2,91 (м, 2H), 2,42 – 2,28 (м, 1H), 2,04 – 1,73 (м, 3H), 1,73 – 1,53 (м, 2H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,43 – 1,28 (м, 3H), 1,01 – 0,68 (м, 3H), 0,59 – 0,51 (м, 1H).
565	605,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (шир. с, 2H), 8,65 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 5,13 – 5,02 (м, 1H), 4,95 – 4,74 (м, 2H), 4,48 – 4,35 (м, 1H), 4,20 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,47 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,13 – 2,89 (м, 2H), 2,43 – 2,31 (м, 1H), 2,16 – 1,58 (м, 5H), 1,54 – 1,36 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,20 – 1,04 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
566	638,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (дд, J = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 8,03 (шир. с, 3H), 7,68 (дд, J = 16,8, 4,6 Гц, 1H), 7,31 – 7,24 (м, 1H), 7,20 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,57 – 5,44 (м, 1H), 5,18 (ддд, J = 27,6, 14,6, 3,2 Гц, 1H), 5,11 – 5,00 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,27 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,74 – 2,57 (м, 1H), 2,27 – 1,75 (м, 8H), 1,72 – 1,53 (м, 3H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,20 (м, 1H), 0,92 – 0,79 (м, 1H), 0,71 – 0,56 (м, 1H), 0,55 – 0,43 (м, 2H).
567	670,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (шир. с, 2H), 8,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,85 – 5,73 (м, 1H), 5,26 – 5,16 (м, 1H), 5,12 – 5,00 (м, 1H), 4,94 – 4,69 (м, 1H), 4,46 – 4,35 (м, 1H), 4,12 – 4,01 (м, 1H), 3,43 (дд, J = 37,5, 12,5 Гц, 2H), 3,28 – 2,86 (м, 2H), 2,43 – 2,28 (м, 1H), 2,23 – 2,02 (м, 2H), 2,01 – 1,87 (м, 2H), 1,70 – 1,50 (м, 2H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 – 1,18 (м, 2H), 1,15 – 0,99 (м, 2H), 0,90 – 0,81 (м, 1H), 0,73 – 0,57 (м, 1H), 0,54 – 0,44 (м, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
568	598,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,62 (шир. с, 3H), 8,45 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,2 Гц, 1H), – 7,98 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,95 (м, 1H), 4,88 – 4,68 (м, 2H), 4,22 – 4,10 (м, 1H), 3,87 – 3,77 (м, 2H), 3,44 – 3,32 (м, 2H), 3,27 – 3,17 (м, 2H), 2,96 – 2,80 (м, 2H), 2,01 – 1,81 (м, 3H), 1,80 – 1,48 (м, 5H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,11 (м, 3H), 0,92 – 0,80 (м, 2H), 0,77 – 0,44 (м, 3H).
569	624,8	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,95 (м, 1H), 4,92 – 4,72 (м, 2H), 4,02 – 3,85 (м, 2H), 3,86 – 3,74 (м, 2H), 3,29 (шир. с, 2H), 2,96 (шир. с, 2H), 1,90 – 1,47 (м, 10H), 1,52 – 1,31 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,27 – 1,07 (м, 3H), 0,98 – 0,53 (м, 5H), 0,53 – 0,38 (м, 1H).
570	655,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,19 – 5,09 (м, 1H), 4,56 – 4,35 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,75 – 3,68 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,82 – 2,64 (м, 2H), 2,02 – 1,87 (м, 1H), 1,86 – 1,64 (м, 3H), 1,61 – 1,51 (м, 1H), 1,58 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,50 – 1,35 (м, 1H), 1,29 – 1,11 (м, 1H), 1,08 – 0,90 (м, 1H).
571	642,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (шир. с, 2H), 8,69 – 8,59 (м, 1H), 8,51 – 8,42 (м, 1H), 8,05 – 7,96 (м, 2H), 7,75 – 7,59 (м, 1H), 7,58 – 7,34 (м, 1H), 7,19 – 7,09 (м, 2H), 5,17 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 5,09 – 4,63 (м, 3H), 4,54 – 4,28 (м, 2H), 3,47 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,14 – 2,91 (м, 1H), 2,40 – 2,29 (м, 1H), 2,02 – 1,50 (м, 8H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 1,5H), 1,43 (д, J = 7,2 Гц, 1,5H), 1,36 – 1,14 (м, 2H), 1,01 – 0,45 (м, 8H), -0,17 (дд, J = 9,3, 4,9 Гц, 0,5H), -0,38 (дд, J = 9,2, 4,9 Гц, 0,5H).
572	628,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,46 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (шир. с, 3H), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 1H), 4,90 – 4,69 (м, 2H), 3,84 – 3,76 (м, 1H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,62 – 3,47 (м, 1H), 3,41 – 3,37 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,31 – 3,18 (м, 1H), 1,93 – 1,79 (м, 1H), 1,73 – 1,53 (м, 5H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,31 (м, 2H), 1,31 – 1,03 (м, 4H), 0,92 – 0,82 (м, 2H), 0,77 – 0,55 (м, 3H), 0,53 – 0,42 (м, 1H).
573	599,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,78 (шир. с, 2H), 8,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,08 – 4,96 (м, 1H), 4,95 – 4,72 (м, 3H), 4,49 – 4,35 (м, 1H), 3,86 – 3,79 (м, 1H), 3,51 – 3,38 (м, 3H), 3,18 – 2,92 (м, 2H), 2,42 – 2,32 (м, 1H), 2,02 – 1,81 (м, 2H), 1,77 – 1,61 (м, 3H), 1,62 – 1,52 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 – 1,35 (м, 1H), 1,33 – 1,13 (м, 3H), 1,08 – 0,97 (м, 1H), 0,93 – 0,80 (м, 2H), 0,78 – 0,60 (м, 2H), 0,55 – 0,45 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
574	611,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,09 – 4,96 (м, 1H), 4,92 – 4,74 (м, 2H), 3,84 – 3,76 (м, 2H), 3,62 – 3,50 (м, 2H), 3,50 – 3,37 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,04 – 1,73 (м, 4H), 1,73 – 1,49 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 – 1,35 (м, 1H), 1,31 – 1,03 (м, 4H), 0,92 – 0,82 (м, 1H), 0,83 – 0,58 (м, 3H), 0,55 – 0,42 (м, 1H).
575	610,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,55 (шир. с, 2H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 – 7,96 (м, 1H), 7,60 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,05 – 4,95 (м, 1H), 4,93 – 4,70 (м, 3H), 3,64 – 3,50 (м, 2H), 3,30 – 3,20 (м, 1H), 3,00 – 2,89 (м, 1H), 2,50 – 2,40 (м, 1H), 1,92 – 1,79 (м, 1H), 1,75 – 1,42 (м, 6H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,41 – 1,33 (м, 1H), 1,29 – 1,11 (м, 3H), 0,92 – 0,72 (м, 5H), 0,71 – 0,53 (м, 3H), 0,53 – 0,43 (м, 1H).
576	651,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,65 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 4,81 – 4,66 (м, 1H), 4,30 – 4,15 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,60 –3,48 (м, 2H), 3,46 – 3,34 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,76 – 2,62 (м, 1H), 2,49 – 2,41 (м, 1H), 2,03 – 1,84 (м, 2H), 1,83 – 1,62 (м, 2H), 1,62 – 1,47 (м, 2H), 1,53 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,42 – 1,27 (м, 1H), 0,89 – 0,71 (м, 1H).
577	687,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,19 (шир. с, 3H), 7,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 74,7 Гц, 1H), 5,28 – 5,16 (м, 1H), 4,79 – 4,71 (м, 1H), 4,70 – 4,65 (м, 1H), 4,23 – 4,14 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,98 – 3,89 (м, 2H), 3,68 – 3,34 (м, 4H), 2,77 – 2,64 (м, 1H), 2,50 – 2,41 (м, 1H), 2,04 – 1,84 (м, 2H), 1,76 – 1,49 (м, 2H), 1,53 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 1,42 – 1,28 (м, 1H), 0,86 – 0,73 (м, 1H).
578	666,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,26 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,32 – 7,27 (м, 2H), 5,29 – 5,18 (м, 1H), 5,01 – 4,74 (м, 2H), 4,08 – 3,98 (м, 2H), 3,74 – 3,69 (м, 2H), 3,63 – 3,39 (м, 4H), 3,37 (с, 3H), 2,73 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,32 (м, 1H), 2,01 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,63 – 1,34 (м, 2H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,29 – 0,98 (м, 4H), 0,67 – 0,44 (м, 2H).
579	628,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,28 (дд, J = 11,6, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 1H), 4,86 – 4,71 (м, 2H), 4,05 – 3,96 (м, 1H), 3,61 – 3,48 (м, 2H), 3,48 – 3,37 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,02 – 1,46 (м, 8H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,01 (м, 6H), 0,99 – 0,82 (м, 2H), 0,80 – 0,55 (м, 3H), 0,53 – 0,46 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
580	616,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,83 (шир. с, 3H), 8,80 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,04 – 4,93 (м, 1H), 4,93 – 4,82 (тд, J = 9,6, 4,6 Гц, 1H), 4,81 – 4,64 (м, 3H), 4,46 – 4,33 (м, 1H), 3,48 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 3,14 – 2,91 (м, 2H), 2,43 – 2,28 (м, 2H), 2,21 – 2,07 (м, 1H), 2,01 – 1,79 (м, 2H), 1,70 – 1,47 (м, 2H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,47 – 1,29 (м, 1H), 1,27 – 1,05 (м, 3H), 0,92 – 0,80 (м, 1H), 0,76 – 0,56 (м, 2H), 0,51 – 0,34 (м, 3H).
581	676,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 3H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,76 (т, J = 76,3 Гц, 1H), 5,07 – 4,93 (м, 1H), 4,81 – 4,52 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,69 – 3,61 (м, 2H), 2,40 – 2,19 (м, 2H), 2,10 – 1,79 (м, 5H), 1,77 – 1,31 (м, 6H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 – 1,14 (м, 2H), 0,94 – 0,80 (м, 1H), 0,80 – 0,56 (м, 2H), 0,55 – 0,42 (м, 1H).
582	668,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,36 (шир. с, 3H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,08 – 4,95 (м, 2H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,03 – 3,89 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,80 – 3,41 (м, 4H), 2,13 – 1,94 (м, 2H), 1,93 – 1,83 (м, 1H), 1,72 – 1,48 (м, 5H), 1,48 – 1,32 (м, 1H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,31 – 1,16 (м, 1H), 0,97 – 0,80 (м, 1H), 0,79 – 0,58 (м, 2H), 0,54 – 0,44 (м, 1H).
583	628,9	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,00 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,13 – 5,01 (м, 1H), 4,77 – 4,70 (м, 1H), 4,60 – 4,53 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,75 – 3,68 (м, 1H), 3,65 – 3,52 (м, 3H), 3,45 – 3,33 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,83 – 1,51 (м, 5H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,42 – 1,12 (м, 5H), 0,74 – 0,65 (м, 1H), 0,18 (дд, J = 6,7, 3,4 Гц, 1H).
584	640,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,11 (шир. с, 3H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,09 – 4,92 (м, 1H), 4,79 – 4,55 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,69 – 3,61 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,34 – 1,70 (м, 8H), 1,70 – 1,47 (м, 4H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,46 – 1,35 (м, 1H), 1,30 – 1,17 (м, 2H), 0,91 – 0,84 (м, 1H), 0,78 – 0,58 (м, 3H), 0,54 – 0,42 (м, 1H).
585	664,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,45 (т, J = 13,5 Гц, 1H), 5,34 – 5,03 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,73 – 3,68 (м, 1H), 3,59 – 3,49 (м, 2H), 3,47 – 3,36 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,22 – 1,66 (м, 6H), 1,66 – 1,52 (м, 1H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,40 – 1,23 (м, 1H), 1,23 – 1,05 (м, 2H), 0,56 – 0,45 (м, 1H), 0,21 (дд, J = 6,9, 3,6 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
586	628,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,27 – 5,12 (м, 1H), 4,94 – 4,83 (м, 1H), 4,61 – 4,50 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,74 – 3,68 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,60 – 3,48 (м, 1H), 3,47 – 3,35 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,02– 1,90 (м, 2H), 1,82 – 1,66 (м, 2H), 1,61 – 1,48 (м, 2H), 1,47 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,45 – 1,33 (м, 2H), 1,32 – 1,16 (м, 2H), 1,15 – 1,04 (м, 1H), 1,03 – 0,93 (м, 1H), 0,91 – 0,79 (м, 2H), 0,68 – 0,56 (м, 1H), 0,50 – 0,41 (м, 1H).
587	652,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,75 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,38 – 5,07 (м, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,76 – 3,50 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,10 – 1,70 (м, 4H), 1,54 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,18 (м, 4H), 1,18 (с, 3H), 1,01 (с, 3H).
588	668,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,46 – 5,22 (м, 3H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,74 – 3,68 (м, 2H), 3,59 – 3,48 (м, 2H), 3,47 – 3,33 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,61 – 2,53 (м, 2H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,60 (м, 3H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 1,18 – 1,02 (м, 1H).
589	666,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (шир. с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,56 – 5,29 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,73 – 3,68 (м, 1H), 3,57 – 3,48 (м, 3H), 3,47 – 3,39 (м, 1H), 3,48 – 3,36 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,13 – 3,00 (м, 1H), 2,03 – 1,69 (м, 5H), 1,48 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,17 – 0,94 (м, 4H).
590	638,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,89 (с, 2H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (м, 2H), 7,04 (дт, J = 14,6, 7,4 Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,10 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 5,86 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 5,05 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,94 – 4,68 (м, 1H), 4,54 – 4,35 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,47 – 3,27 (м, 2H), 3,15 – 2,86 (м, 2H), 2,86 – 2,64 (м, 2H), 2,41 – 2,25 (м, 2H), 2,18 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,78 (м, 2H), 1,73 – 1,49 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,2 Гц, 3H).
591	606,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с, 3H), 8,66 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,13 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,72 (м, 2H), 4,62 – 4,49 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,48 – 3,27 (м, 1H), 3,15 – 2,88 (м, 3H), 2,03 – 1,84 (м, 2H), 1,79 – 1,58 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,29 (м, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,19 – 1,02 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
592	618,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (с, 3H), 8,45 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,14 – 7,97 (м, 2H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,17 – 5,06 (м, 1H), 5,01 – 4,79 (м, 2H), 4,62 – 4,51 (м, 1H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,54 – 3,32 (м, 2H), 3,10 – 2,92 (м, 2H), 2,44 – 2,29 (м, 1H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2,03 – 1,86 (м, 2H), 1,74 – 1,56 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,28 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,16 – 1,00 (м, 4H), 0,95 (с, 3H).
593	626,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,81 (с, 3H), 8,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 7,28 – 7,16 (м, 4H), 5,19 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,00 – 4,83 (м, 2H), 4,83 – 4,66 (м, 2H), 4,51 – 4,34 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,43 (дд, J = 35,0, 12,5 Гц, 2H), 3,17 – 2,88 (м, 2H), 2,46 – 2,29 (м, 2H), 2,30 – 2,14 (м, 1H), 2,00 – 1,83 (м, 1H), 1,64 – 1,52 (м, 1H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 – 1,37 (м, 1H), 1,34 – 1,06 (м, 2H), 0,66 – 0,37 (м, 1H).
594	654,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 (с, 2H), 8,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,46 – 5,29 (м, 1H), 5,29 – 5,18 (м, 1H), 5,18 – 5,06 (м, 1H), 5,00 – 4,75 (м, 1H), 4,74 – 4,50 (м, 4H), 4,52 – 4,39 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,53 – 3,35 (м, 2H), 3,17 – 2,91 (м, 2H), 2,44 – 2,28 (м, 1H), 2,02 – 1,78 (м, 3H), 1,78 – 1,59 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,33 (м, 0H), 1,19 (с, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,88 – 0,67 (м, 1H).
595	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,79 (с, 2H), 8,71 – 8,61 (м, 1H), 8,56 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,66 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,16 (дд, J = 27,7, 14,5 Гц, 1H), 5,10 – 4,98 (м, 1H), 4,83 (дтд, J = 49,1, 9,4, 4,5 Гц, 1H), 4,51 – 4,27 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,80 – 3,50 (м, 1H), 3,52 – 3,32 (м, 1H), 3,16 – 2,90 (м, 3H), 2,41 – 2,26 (м, 1H), 2,25 – 1,99 (м, 1H), 2,00 – 1,83 (м, 2H), 1,69 – 1,50 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 – 1,19 (м, 1H), 0,95 – 0,77 (м, 1H), 0,74 – 0,56 (м, 1H), 0,56 – 0,38 (м, 2H).
596	613,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,73 (с, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,13 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,71 – 4,48 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,69 – 3,42 (м, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,02 – 1,86 (м, 2H), 1,84 – 1,54 (м, 1H), 1,46 (д, J = 7,1, 2,3 Гц, 3H), 1,42 – 1,28 (м, 5H), 1,22 (с, 3H), 1,19 – 1,02 (м, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,93 – 0,83 (м, 1H).
597	662,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,93 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 3H), 7,31 – 7,19 (м, 3H), 5,44 – 5,32 (м, 1H), 5,32 – 5,26 (м, 1H), 5,25 – 5,09 (м, 1H), 4,82 (дтд, J = 49,0, 9,4, 4,6 Гц, 1H), 4,69 – 4,46 (м, 4H), 4,48 – 4,30 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,54 – 3,43 (м, 1H), 3,44 – 3,32 (м, 1H), 3,12 – 2,86 (м, 2H), 2,41 – 2,18 (м, 1H), 2,04 – 1,83 (м, 1H), 1,74 – 1,54 (м, 1H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,27 – 0,83 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
598	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,23 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,55 (дд, J = 41,6, 2,6 Гц, 2H), 8,12 – 8,09 (м, 1H), 8,08 (с, 3H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,25 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,92 – 4,77 (м, 1H), 4,67 – 4,54 (м, 1H), 4,54 – 4,34 (м, 3H), 4,13 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,84 – 3,63 (м, 1H), 2,72 – 2,64 (м, 1H), 2,48 – 2,22 (м, 3H), 1,95 – 1,72 (м, 3H), 1,69 – 1,58 (м, 1H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,50 – 1,37 (м, 2H), 1,34 (дд, J = 12,8, 4,4 Гц, 1H), 1,29 – 1,12 (м, 1H), 0,69 – 0,56 (м, 1H).
599	688,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,71 (с, 2H), 8,69 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,08 – 4,97 (м, 1H), 4,97 – 4,64 (м, 3H), 4,59 – 4,48 (м, 1H), 4,49 – 4,26 (м, 3H), 3,60 – 3,14 (м, 2H), 3,15 – 2,86 (м, 3H), 2,42 – 2,26 (м, 1H), 1,90 (дд, J = 28,1, 9,1 Гц, 2H), 1,74 – 1,46 (м, 5H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,13 (м, 2H), 0,91 – 0,81 (м, 1H), 0,78 – 0,57 (м, 2H), 0,55 – 0,41 (м, 1H).
600	660,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,73 (с, 3H), 8,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,00 (п, 1H), 4,95 – 4,71 (м, 1H), 4,71 – 4,52 (м, 3H), 4,50 – 4,29 (м, 1H), 3,83 – 3,66 (м, 2H), 3,67 – 3,19 (м, 1H), 3,15 – 2,89 (м, 4H), 2,41 – 2,28 (м, 1H), 2,02 – 1,79 (м, 2H), 1,74 – 1,60 (м, 2H), 1,61 – 1,47 (м, 2H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,31 (м, 1H), 1,24 (с, 2H), 0,91 – 0,80 (м, 1H), 0,79 – 0,57 (м, 2H), 0,52 – 0,44 (м, 1H), 0,33 – 0,23 (м, 2H), 0,22 – 0,08 (м, 2H).
601	620,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с, 2H), 8,64 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 4,0 Гц, 2H), 5,00 (п, J = 7,5 Гц, 1H), 4,94 – 4,72 (м, 1H), 4,73 – 4,30 (м, 5H), 3,83 – 3,64 (м, 2H), 3,12 – 2,86 (м, 4H), 2,01 – 1,80 (м, 3H), 1,74 – 1,59 (м, 3H), 1,60 – 1,46 (м, 2H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,29 (м, 1H), 1,32 – 1,08 (м, 2H), 0,91 – 0,82 (м, 1H), 0,78 – 0,56 (м, 3H), 0,53 – 0,43 (м, 1H).
602	650,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,65 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,22 – 4,98 (м, 1H), 4,98 – 4,66 (м, 4H), 4,47 – 4,26 (м, 1H), 4,08 – 3,85 (м, 1H), 3,71 – 3,55 (м, 1H), 3,53 – 3,40 (м, 3H), 3,21 – 3,09 (м, 1H), 3,09 – 2,91 (м, 1H), 2,03 – 1,85 (м, 2H), 1,85 – 1,61 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 – 1,24 (м, 6H), 1,24 – 1,19 (м, 2H), 1,22 (с, 3H), 0,93 (с, 3H).
603	646,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,46 (с, 1H), 8,18 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,17 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,88 – 4,70 (м, 1H), 4,81 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 22,1 Гц, 2H), 4,41 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,17 – 4,05 (м, 1H), 3,91 – 3,70 (м, 1H), 3,61 – 3,28 (м, 7H), 3,24 – 2,98 (м, 1H), 2,83 – 2,56 (м, 1H), 2,28 – 2,10 (м, 2H), 2,10 – 1,89 (м, 1H), 1,84 – 1,53 (м, 3H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 – 1,27 (м, 2H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,27 – 1,17 (м, 1H), 1,19 – 1,00 (м, 1H), 0,95 – 0,79 (м, 1H), 0,66 – 0,43 (м, 1H).
604	634,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,95 (с, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,98 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,65 – 4,54 (м, 1H), 4,27 – 4,19 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,86 – 3,70 (м, 1H), 3,70 – 3,48 (м, 2H), 3,26 – 3,08 (м, 1H), 2,74 – 2,62 (м, 2H), 2,48 – 2,26 (м, 2H), 2,11 – 1,79 (м, 3H), 1,76 – 1,58 (м, 1H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,49 – 1,31 (м, 3H), 1,30 – 1,09 (м, 1H), 0,75 – 0,45 (м, 1H).
606	666,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,01 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,39 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,57 (м, 1H), 4,57 – 4,42 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,96 – 3,44 (м, 8H), 3,37 (с, 3H), 3,21 – 3,00 (м, 1H), 2,65 – 2,55 (м, 1H), 2,07 – 1,88 (м, 1H), 1,83 – 1,70 (м, 1H), 1,63 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,60 – 1,38 (м, 2H), 1,34 – 1,12 (м, 2H), 1,11 – 0,91 (м, 2H).
607	646,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,75 (с, 3H), 8,69 – 8,58 (м, 1H), 8,45 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 8,07 – 7,91 (м, 2H), 7,62 – 7,44 (м, 1H), 7,30 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 7,22 – 7,05 (м, 1H), 5,09 – 4,96 (м, 1H), 4,94 – 4,82 (м, 1H), 4,83 – 4,63 (м, 2H), 4,50 – 4,26 (м, 1H), 4,06 – 3,91 (м, 1H), 3,70 – 3,62 (м, 1H), 3,30 (с, 1H), 3,18 (с, 1H), 3,11 – 2,94 (м, 2H), 2,93 (с, 1H), 2,42 – 2,25 (м, 1H), 2,04 – 1,79 (м, 4H), 1,75 – 1,48 (м, 4H), 1,44 (дд, J = 7,1, 2,4 Гц, 3H), 1,41 – 1,16 (м, 3H), 1,15 – 0,99 (м, 1H), 0,94 – 0,80 (м, 2H), 0,79 – 0,55 (м, 3H), 0,49 (с, 1H).
608	666,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,90 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,35 (п, J = 14,9 Гц, 1H), 5,13 (п, J = 7,4 Гц, 2H), 5,03 – 4,15 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,76 – 3,68 (м, 1H), 3,60 – 3,47 (м, 3H), 3,48 – 3,39 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,00 – 1,60 (м, 5H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,35 (м, 2H), 1,30 – 1,21 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).
609	702,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,19 (с, 3H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 74,9 Гц, 1H), 5,35 (п, J = 15,2, 14,7 Гц, 1H), 5,14 (п, J = 7,7, 7,2 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,93 – 3,74 (м, 6H), 3,68 – 3,52 (м, 2H), 3,52 – 3,28 (м, 1H), 2,06 – 1,59 (м, 5H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,35 (м, 1H), 1,29 – 1,21 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
610	666,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,23 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 9,0 Гц, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,23 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,92 – 4,78 (м, 1H), 4,68 – 4,50 (м, 0H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,97 – 3,77 (м, 1H), 3,75 – 3,63 (м, 1H), 3,65 – 3,42 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,50 – 3,18 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,42 – 2,17 (м, 2H), 2,06 – 1,86 (м, 1H), 1,84 – 1,70 (м, 1H), 1,54 (с, 2H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,48 – 1,35 (м, 2H), 1,30 – 1,12 (м, 3H), 0,62 – 0,39 (м, 1H).
611	644,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,82 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,41 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,49 – 4,27 (м, 1H), 4,33 – 4,26 (м, 2H), 4,20 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,98 – 3,77 (м, 1H), 3,76 – 3,67 (м, 1H), 3,65 – 3,46 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,28 – 2,15 (м, 1H), 2,06 – 1,88 (м, 2H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,69 – 1,53 (м, 2H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 – 1,28 (м, 4H), 1,30 – 1,04 (м, 2H).
612	714,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 3H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, 1H), 5,23 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,73 (м, 3H), 4,70 – 4,60 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,98 – 3,84 (м, 1H), 3,70 – 3,53 (м, 2H), 3,53 – 3,35 (м, 1H), 2,72 – 2,61 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H), 2,06 – 1,84 (м, 2H), 1,52 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,50 – 1,33 (м, 5H), 1,29 – 1,12 (м, 2H), 1,09 – 0,97 (м, 1H), 0,97 – 0,82 (м, 1H), 0,73 – 0,51 (м, 1H), 0,44 – 0,30 (м, 1H).
613	680,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,21 (с, 3H), 8,17 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 74,9 Гц, 1H), 5,18 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,82 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,73 – 4,64 (м, 1H), 4,41 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,49 – 4,33 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,09 – 4,02 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,70 – 3,34 (м, 4H), 2,28 – 2,15 (м, 1H), 2,08 – 1,86 (м, 4H), 1,69 – 1,54 (м, 2H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 – 1,28 (м, 4H), 1,28 – 1,04 (м, 2H).
614	678,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 3H), 7,89 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,71 – 5,53 (м, 3H), 5,37 (к, J = 15,2 Гц, 1H), 5,24 (п, J = 7,4 Гц, 1H), 5,19 – 5,04 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,76 – 3,63 (м, 1H), 3,64 – 3,46 (м, 2H), 3,44 – 3,37 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,37 (п, J = 8,3, 7,7 Гц, 2H), 2,02 – 1,81 (м, 5H), 1,81 – 1,63 (м, 3H), 1,65 – 1,54 (м, 2H), 1,47 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,31 – 1,08 (м, 2H), 1,06 – 0,76 (м, 1H).
615	620,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 (с, 3H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,28 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,92 (тд, J = 9,4, 4,5 Гц, 1H), 4,83 - 4,70 (м, 2H), 4,59 - 4,50 (м, 1H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,78 (т, J =

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		4,1 Гц, 1H), 3,48 – 3,34 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,14 – 2,90 (м, 2H), 2,41 - 2,31(м, 1H), 2,00 – 1,64 (м, 4H), 1,61 - 1,38 (м, 6H), 1,26 - 1,06 (м, 3H), 0,90 - 0,79 (м, 1H).
616	604,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (с, 3H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,05 – 7,98 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,07 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,96 – 4,76 (м, 2H), 4,59 - 4,51 (м, 1H), 4,49 - 4,39 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,90 -3,85 (м, 1H), 3,66 – 3,56 (м, 1H), 3,52 – 3,34 (м, 3H), 3,14 – 2,91 (м, 2H), 2,82 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,40 - 2,30 (м, 1H), 1,99 – 1,81 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,17 - 1,07 (м, 1H), 0,92 (дт, J = 9,0, 4,4 Гц, 1H), 0,62 - 0,56 (м, 1H).
617	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (с, 3H), 8,69 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,06 – 4,86 (м, 2H), 4,83 - 4,66 (м, 1H), 4,50 -4,38 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,49 - 3,34 (м, 2H), 3,13 – 2,92 (м, 2H), 2,41 – 2,29 (м, 1H), 2,00 – 1,58 (м, 4H), 1,51 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,43 - 1,21 (м, 1H), 1,19 – 1,04 (м, 1H), 0,98 - 0,81 (м, 2H), 0,74 – 0,54 (м, 2H), 0,52 (с, 2H), 0,40 - 0,28 (м, 1H).
618	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 – 8,68 (м, 4H), 8,14 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 8,04 – 7,99 (м, 2H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,25 – 5,15 (м, 1H), 4,96 – 4,87 (м, 0,5HH), 4,83 - 4,74 (м, 0,5H), 4,66 - 4,39 (м, 3H), 4,15 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,51 – 3,34 (м, 2H), 3,13 – 2,91 (м, 2H), 2,41 – 2,30 (м, 1H), 2,00 – 1,56 (м, 5H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,41 – 1,18 (м, 3H), 0,78 – 0,68 (м, 1H), 0,63 (с, 3H), 0,53 (дд, J = 8,2, 3,9 Гц, 1H).
619	608,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,86 (ддд, J = 19,8, 10,5, 5,4 Гц, 1H), 5,49 (т, J = 12,6 Гц, 1H), 5,18 – 5,03 (м, 2H), 4,95 - 4,76 (м, 2H), 4,51 – 4,38 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,18 – 4,07 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,90 – 3,77 (м, 1H), 3,49 - 3,34 (м, 2H), 3,13 – 2,91 (м, 2H), 2,68 – 2,59 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 2H), 1,99 - 1,85 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,7 Гц, 3H).
620	590,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,75 (ддд, J = 19,6, 10,5, 5,4 Гц, 1H), 5,54 – 5,43 (м, 1H), 5,18 – 5,05 (м, 2H), 4,892 - 4,76 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,18 - 4,04 (м, 1H), 4,00 (с, 3H),3,91 – 3,75 (м, 3H), 3,33 - 3,04 (м, 4H), 2,69 – 2,58 (м, 1H), 2,39 (ддд, J = 16,2, 7,7, 3,2 Гц, 1H), 2,07 - 1,98 (м, 1H), 1,80 - 1,71 (м, 1H), 1,64 - 1,51 (м, 2H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
621	620,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 (с, 3H), 8,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,34 – 5,24 (м, 1H), 4,98 – 4,76 (м, 2H), 4,62 – 4,51 (м, 1H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,95 (дд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 3,42 (дд, J = 25,2, 12,7 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,14 – 2,90 (м, 3H), 2,41 – 2,30 (м, 1H), 2,05 – 1,85 (м, 2H), 1,64 - 1,50 (м, 2H), 1,47 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,36 - 1,21 (м, 1H), 1,23 – 0,99 (м, 2H), 0,93 - 0,80 (м, 1H), 0,68 - 0,57 (м, 1H).
622	618,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 (с, 2H), 8,63 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 10,7, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 5,10 – 4,72 (м, 4H), 4,46 - 4,34 (м, 1H), 3,95 – 3,77 (м, 3H), 3,60 (дд, J = 12,0, 5,3 Гц, 1H), 3,57 – 3,33 (м, 3H), 3,12 – 2,89 (м, 2H), 2,68 - 2,57 (м, 1H), 2,39 - 2,28 (м, 1H), 2,28 – 2,18 (м, 1H), 1,998 - 1,85 (м, 1H), 1,48 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 -1,20 (м, 1H), 1,18 - 1,10 (м, 1H), 0,95 - 0,81 (м, 3H), 0,665 - 0,55 (м, 1H), 0,28 – 0,20 (м, 1H), 0,17 - 0,08 (м, 1H).
623	644,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,86 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,72 (с, 3H), 8,68 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,59 – 5,29 (м, 2H), 4,92 – 4,72 (м, 1H), 4,46 - 4,34 (м, 1H), 4,02 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,55 - 3,33 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,10 - 2,90 (м, 2H), 2,39 - 2,22 (м, 1H), 1,98 - 1,86 (м, 1H), 1,63 - 1,43 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 – 1,06 (м, 2H), 0,93 - 0,73 (м, 1H), 0,68 - 0,52 (м, 1H).
624	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,74 (шир. с, 3H), 8,67 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,93 - 4,70 (м, 2H), 4,64 - 4,55 (м, 1H), 4,49 - 4,35 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,51 - 3,42 (м, 1H), 3,41 - 3,33 (м, 1H), 3,11 - 2,91 (м, 2H), 2,40 – 2,29 (м, 2H), 2,26 – 1,85 (м, 2H), 1,76 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,55 (дт, J = 8,9, 4,6 Гц, 1H), 1,45 - 1,27 (м, 1H), 0,96 – 0,78 (м, 2H), 0,69 – 0,60 (м, 1H).
625	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,73 (шир. с, 3H), 8,65 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,61 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,03 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,93 – 4,66 (м, 2H), 4,60 - 4,51 (м, 1H), 4,46 - 4,35 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,51 - 3,42 (м, 1H), 3,41 - 3,33 (м, 1H), 3,02 (д, J = 27,1 Гц, 2H), 2,45 - 2,27 (м, 2H), 2,14 - 2,01 (м, 2H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,82 – 1,73 (м, 1H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,95 - 0,88 (м, 1H), 0,70 - 0,62 (м, 2H).
626	642,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,82 – 8,67 (м, 4H), 8,21 – 7,90 (м, 3H), 7,826 - 7,79 (м, 2H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,92 – 4,70 (м, 2H), 4,46 - 4,32 (м, 2H), 3,52 - 3,43 (м, 1H), 3,42 - 3,33 (м, 1H), 3,12 – 2,89 (м, 2H), 1,99 - 1,86 (м, 2H), 1,76 – 1,62 (м, 2H), 1,52 – 1,29 (м, 7H), 1,21 (с, 3H), 1,17 - 1,04 (с, 2H), 0,94 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
627	622,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,23 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 4H), 7,40 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,90 – 4,75 (м, 1H), 4,63 – 4,51 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,32-3,04 (м, 2H), 2,74 – 2,62 (м, 1H), 2,48 – 2,30 (м, 1H), 2,06-2,97 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,66 – 1,31 (м, 6H), 1,298-1,14 (м, 1H), 0,69-0,56 (м, 1H).
628	632,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,34 – 5,24 (м, 1H), 4,96 - 4,86 (м, 1H), 4,59 – 4,49 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,01 - 3,92 (м, 4H), 3,73 - 3,68 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,43 -3,34 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,03 - 1,89 (м, 2H), 1,81 - 1,71 (м, 1H), 1,63 - 1,54 (м, 2H), 1,52 - 1,35 (м, 4H), 1,35 - 1,22 (м, 1H), 1,17 - 1,00 (м, 2H), 0,91 - 0,78 (м, 1H), 0,64 - 0,52 (м, 1H).
629	668,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,18 (шир. с, 3H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,85 (т, J = 74,9 Гц, 1H), 5,29 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,97 - 4,87 (м, 1H), 4,69 - 4,64 (м, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,95 (дд, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 3,61 (шир. с, 2H), 3,45 (шир. с, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,03 - 1,88 (м, 4H), 1,62 - 1,52 (м, 2H), 1,47 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,51 - 1,38 (м, 1H), 1,35 - 1,18 (м, 1H), 1,18 – 0,98 (м, 1H), 0,91 - 0,78 (м, 1H), 0,65 - 0,53 (м, 1H).
630	681,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,27 (шир. с, 1H), 8,69 (шир. с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,29 (п, J = 7,4 Гц, 1H), 4,92 - 4,81 (м, 1H), 4,65 - 4,56 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,29 - 2,20 m, 1H), 2,00 - 1,89 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,60 - 1,33 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,29 - 1,17 (м, 1H), 0,49 - 0,37 (м, 1H).
631	634,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,19 - 7,91 (br-s, 3H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,34 – 5,94 (м, 1H), 5,09 – 4,95 (м, 1H), 4,74 – 4,63 (м, 1H), 4,62 – 4,51 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,39 – 3,26 (м, 1H), 2,47 – 2,34 (м, 1H), 2,23 – 2,12 (м, 1H), 1,91 – 1,80 (м, 1H), 1,71 – 1,46 (м, 6H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 - 1,35 (м, 1H), 1,31 – 1,15 (м, 1H), 0,95 – 0,82 (м, 1H), 0,79 – 0,57 (м, 2H), 0,54 – 0,41 (м, 1H).
632	660,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,73 – 8,56 (м, 2H), 8,54 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 2H), 5,59 – 5,45 (м, 1H), 5,23 – 4,98 (м, 2H), 4,39 – 4,30 (м, 1H), 4,23 – 4,15 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 4,00 – 3,93 (м, 1H), 3,84 - 3,79 (м, 1H), 3,48 – 3,38 (м, 2H), 3,13 – 3,02 (м, 2H), 2,23 – 2,03 (м, 2H), 2,03 – 1,90 (м, 3H), 1,80 – 1,69 (м, 2H), 1,69 – 1,57 (м, 2H), 1,56 – 1,48 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,21 (м, 1H), 0,91 – 0,80 (м, 1H), 0,71 – 0,57 (м, 1H), 0,56 – 0,43 (м, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
633	670,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 – 9,00 (м, 1H), 8,91 – 8,76 (м, 1H), 8,59 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,15 (тд, J = 55,6, 3,5 Гц, 1H), 5,61 – 5,48 (м, 1H), 5,23 – 5,00 (м, 2H), 4,38 – 4,21 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,54 – 3,35 (м, 2H), 2,92 – 2,71 (м, 2H), 2,21 – 2,01 (м, 3H), 2,00 – 1,89 (м, 1H), 1,68 – 1,49 (м, 3H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 2H), 0,92 – 0,78 (м, 1H), 0,70 – 0,56 (м, 1H), 0,55 – 0,42 (м, 2H).
634	683,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 3H), 7,55 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,27 – 5,07 (м, 1H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,63 – 4,52 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,55 (с, 1H), 3,44 – 3,39 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 1,95 (с, 1H), 1,84 – 1,70 (м, 3H), 1,64 (с, 2H), 1,59 – 1,52 (м, 1H), 1,49 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,46 – 1,26 (м, 4H), 1,23 – 1,08 (м, 2H).
635	681,0	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,84 – 5,73 (м, 1H), 5,26 – 5,12 (м, 2H), 4,60 – 4,41 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 - 379 (м, 1H), 3,84 (д, J = 22,0 Гц, 1H), 3,75 – 3,68 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,31 – 2,18 (м, 2H), 2,05 – 1,89 (м, 3H), 1,88 – 1,71 (м, 3H), 1,58 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,47 (дд, J = 7,6, 5,2 Гц, 1H).
636	683,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,53 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,08 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,63 – 4,47 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,80 (м, 1H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,57 – 3,52 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,24 – 2,19 (м, 2H), 1,96 – 1,91 (м, 2H), 1,79 – 1,66 (м, 2H), 1,58 – 1,51 (м, 4H), 1,47 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,46 - 1,38 (м, 1H), 1,29 – 1,23 (м, 1H).
637	653,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 10,1 Гц, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,51 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 27,8, 14,6 Гц, 1H), 5,08 – 4,98 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,60 – 3,48 (м, 2H), 3,47 – 3,35 (м, 1H), 2,23 – 2,00 (м, 2H), 2,00 – 1,89 (м, 2H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,69 – 1,57 (м, 1H), 1,57 – 1,50 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,26 (м, 1H), 0,91 – 0,78 (м, 1H), 0,72 – 0,57 (м, 1H), 0,56 – 0,39 (м, 2H).
638	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 11,5, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,90 – 5,78 (м, 1H), 5,20 (дд, J = 27,8, 14,5 Гц, 1H), 5,11 – 5,01 (м, 1H), 4,08 – 4,00 (м, 1H), 3,74 – 3,68 (м, 1H), 3,59 – 3,51 (м, 1H), 3,48 – 3,40 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,25 – 2,02 (м, 2H), 2,01 – 1,88 (м, 2H), 1,82 – 1,71 (м, 1H), 1,69 – 1,58 (м, 1H), 1,58 – 1,52 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,29 (м, 1H), 1,29 – 1,20 (м, 2H), 1,09 – 0,96 (м, 2H), 0,90 – 0,80 (м, 1H), 0,72 – 0,58 (м, 1H), 0,58 – 0,41 (м, 4H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
639	648,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 3H), 7,63 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 5,91 – 5,78 (м, 1H), 5,20 (дд, J = 27,9, 14,6 Гц, 1H), 5,12 – 5,01 (м, 1H), 4,07 – 3,99 (м, 1H), 3,43 – 3,32 (м, 1H), 3,14 – 2,94 (м, 1H), 2,29 – 2,03 (м, 2H), 2,02 – 1,91 (м, 1H), 1,86 – 1,49 (м, 5H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,28 (м, 1H), 1,28 – 1,23 (м, 2H), 1,21 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,10 – 0,97 (м, 2H), 0,89 – 0,81 (м, 1H), 0,75 – 0,57 (м, 1H), 0,58 – 0,41 (м, 3H).
640	652,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,1 - 7,96 (м, 3H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 5,90 – 5,75 (м, 1H), 5,20 (дд, J = 27,8, 14,6 Гц, 1H), 5,12 – 5,01 (м, 1H), 4,98 - 4,70 (м, 1H), 4,08 – 4,00 (м, 1H), 3,47 – 3,33 (м, 1H), 3,03 – 2,83 (м, 1H), 2,42 – 2,34 (м, 1H), 2,26 – 2,02 (м, 1H), 2,02 – 1,85 (м, 2H), 1,85 – 1,74 (м, 1H), 1,71 – 1,58 (м, 1H), 1,58 – 1,51 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,18 (м, 3H), 1,11 – 0,96 (м, 2H), 0,90 – 0,80 (м, 1H), 0,72 – 0,58 (м, 1H), 0,58 – 0,42 (м, 3H).
641	667,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 – 7,86 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 11,6, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,90 – 5,77 (м, 1H), 5,20 (дд, J = 27,8, 14,5 Гц, 1H), 5,11 – 5,01 (м, 1H), 4,08 – 3,99 (м, 1H), 3,74 – 3,69 (м, 1H), 3,59 - 3,52 (м, 1H), 3,50 – 3,34 (м, 1H), 2,25 – 2,03 (м, 2H), 2,03 – 1,87 (м, 2H), 1,82 – 1,71 (м, 1H), 1,71 – 1,58 (м, 1H), 1,58 – 1,51 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,29 (м, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 1H), 1,08 – 0,97 (м, 2H), 0,91 – 0,82 (м, 1H), 0,72 – 0,59 (м, 1H), 0,57 – 0,42 (м, 3H).
642	632,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,55 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,17 – 8,01 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,55 – 5,44 (м, 1H), 5,14 (дд, J = 27,9, 14,5 Гц, 1H), 5,09 – 5,01 (м, 1H), 4,60 – 4,37 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,79 – 3,71 (м, 1H), 2,38 – 2,26 (м, 1H), 2,24 – 1,99 (м, 2H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,90 – 1,77 (м, 3H), 1,64 (с, 2H), 1,57 – 1,50 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,28 (м, 2H), 0,90 – 0,79 (м, 1H), 0,73 – 0,56 (м, 1H), 0,54 – 0,41 (м, 2H).
643	647,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 – 7,89 (м, 4H), 7,43 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,08 – 7,03 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,95 – 4,83 (м, 1H), 4,68 – 4,53 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,73 – 3,69 (м, 2H), 3,59 – 3,50 (м, 2H), 3,40 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,76 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,47 – 1,20 (м, 3H), 1,22 - 1,12 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,11 – 1,02 (м, 1H), 0,98 – 0,88 (м, 1H), 0,85 (с, 3H), 0,49 – 0,31 (м, 2H).
644	650,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,28 (с, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,66 (т, J = 54,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,13 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,91 – 4,73 (м, 1H), 4,50 – 4,33 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,74 – 3,55 (м, 2H), 3,37 – 2,83 (м, 1H), 2,01 – 1,85 (м, 3H), 1,82 – 1,56 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,28 (м, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,18 – 1,01 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
645	631,4	Н/Д
646	645,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,13 – 8,03 (м, 2H), 7,96 – 7,87 (м, 2H), 7,80 (с, 0,4H), 7,66 (с, 0,6H), 7,40 - 7,30 (м, 0,4H), 7,37 (с, 1H), 7,29 (д, J = 11,5 Гц, 0,6H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,90 – 5,76 (м, 1H), 5,20 (дд, J = 27,7, 14,7 Гц, 1H), 5,12 – 5,01 (м, 1H), 4,54 (с, 0,5H), 4,15 (с, 1H), 4,07 – 3,99 (м, 3H), 3,79 – 3,73 (м, 0,5H), 3,64 – 3,51 (м, 2H), 3,28 – 3,13 (м, 1H), 2,71 – 2,64 (м, 1H), 2,60 – 2,56 (м, 0,5H), 2,26 – 2,03 (м, 1H), 2,03 – 1,82 (м, 4H), 1,74 – 1,58 (м, 2H), 1,58 – 1,52 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,29 (м, 1H), 1,29 – 1,20 (м, 1H), 1,08 – 0,94 (м, 2H), 0,89 – 0,80 (м, 1H), 0,71 – 0,58 (м, 1H), 0,56 – 0,37 (м, 3H).
647	670,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,16 - 8,08 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 6,67 (тд, J = 54,2, 5,7 Гц, 1H), 5,58 – 5,45 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,14 (дд, J = 27,8, 14,5 Гц, 1H), 5,08 – 5,01 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,34 – 3,18 (м, 1H), 2,26 – 2,00 (м, 2H), 2,00 – 1,85 (м, 3H), 1,82 – 1,66 (м, 1H), 1,68 – 1,56 (м, 1H), 1,56 – 1,50 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,24 (м, 1H), 0,90 – 0,79 (м, 1H), 0,73 – 0,56 (м, 1H), 0,54 – 0,42 (м, 2H).
648	667,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,11 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,58 – 5,47 (м, 1H), 5,04 – 4,88 (м, 1H), 4,87 – 4,78 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,73 – 3,68 (м, 1H), 3,48 - 3,38 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,01 – 1,82 (м, 3H), 1,76 (с, 2H), 1,65 - 1,55 (м, 1H), 1,59 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,53 – 1,44 (м, 1H), 1,40 – 1,27 (м, 1H), 0,86 – 0,77 (м, 1H), 0,74 - 0,62 (м, 1H), 0,53 – 0,42 (м, 2H).
649	651,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,16 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,20 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,89 – 4,74 (м, 1H), 4,65 – 4,52 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,77 (м, 1H), 3,76 – 3,65 (м, 1H), 3,63 – 3,25 (м, 7H), 2,41 – 2,26 (м, 2H), 2,03 – 1,85 (м, 1H), 1,83 – 1,67 (м, 1H), 1,59 – 1,35 (м, 6H), 1,35 – 1,08 (м, 2H), 0,68 – 0,48 (м, 1H).
650	669,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,44 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,28 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,95 – 4,80 (м, 1H), 4,67 – 4,53 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,45 – 3,32 (м, 4H), 2,43 – 2,33 (м, 1H), 2,24 – 2,05 (м, 1H), 2,03 – 1,86 (м, 1H), 1,82 – 1,67 (м, 1H), 1,60 – 1,36 (м, 5H), 1,36 – 1,08 (м, 3H), 0,56 – 0,35 (м, 1H).
651	685,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,40 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,42 – 5,28 (м, 1H), 4,95 – 4,83 (м, 1H), 4,65 – 4,55 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,74 – 3,66 (м, 2H), 3,63 – 3,47 (м, 3H), 3,47 – 3,30 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		4H), 2,42 – 2,33 (м, 1H), 2,13 – 1,85 (м, 2H), 1,83 – 1,65 (м, 1H), 1,65 – 1,36 (м, 5H), 1,36 – 1,08 (м, 3H), 0,54 – 0,33 (м, 1H).
652	681,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,20 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,48 – 7,40 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,16 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,77 (м, 2H), 4,01 – 3,76 (м, 2H), 3,76 – 3,65 (м, 1H), 3,65 – 3,46 (м, 2H), 3,46 – 3,28 (м, 5H), 2,40 – 2,23 (м, 2H), 2,01 – 1,85 (м, 1H), 1,82 – 1,66 (м, 1H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,48 – 1,37 (м, 2H), 1,37 – 1,20 (м, 2H), 1,20 – 1,04 (м, 2H), 1,02 – 0,89 (м, 1H), 0,61 – 0,36 (м, 2H).
653	685,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,18 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,17 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,88 – 4,73 (м, 1H), 4,66 – 4,53 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,90 – 3,81 (м, 2H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,62 – 3,47 (м, 2H), 3,45 – 3,28 (м, 5H), 2,39 – 2,24 (м, 2H), 2,02 – 1,85 (м, 1H), 1,81 – 1,65 (м, 1H), 1,59 – 1,34 (м, 5H), 1,34 – 1,02 (м, 2H), 0,64 – 0,47 (м, 1H).
654	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,36 – 7,22 (м, 5H), 7,07 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,81 – 4,67 (м, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,89 – 3,81 (м, 1H), 3,74 – 3,66 (м, 2H), 3,58 – 3,50 (м, 2H), 3,47 – 3,31 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 2,30 – 2,11 (м, 2H), 2,04 – 1,86 (м, 1H), 1,84 – 1,70 (м, 1H), 1,70 – 1,41 (м, 6H), 1,41 – 1,10 (м, 2H), 0,76 – 0,59 (м, 1H).
655	685,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,33 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,31 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,45 – 5,27 (м, 1H), 4,96 – 4,80 (м, 1H), 4,65 – 4,48 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,73 – 3,66 (м, 3H), 3,60 – 3,48 (м, 2H), 3,46 – 3,27 (м, 4H), 2,39 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 2,01 (м, 1H), 2,01 – 1,87 (м, 1H), 1,83 – 1,67 (м, 1H), 1,64 – 1,36 (м, 6H), 1,36 – 1,10 (м, 2H), 0,54 – 0,34 (м, 1H).
656	669,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,35 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,50 (дд, J = 8,7, 5,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,29 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,97 – 4,80 (м, 1H), 4,66 – 4,51 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,74 – 3,64 (м, 2H), 3,61 – 3,46 (м, 2H), 3,46 – 3,28 (м, 4H), 2,45 – 2,36 (м, 2H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,84 – 1,68 (м, 1H), 1,61 – 1,33 (м, 7H), 1,32 – 1,13 (м, 1H), 0,61 – 0,39 (м, 1H).
657	653,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,45 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,28 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,94 – 4,80 (м, 1H), 4,68 – 4,53 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,43 – 3,29 (м, 2H), 3,18 – 2,77 (м, 1H), 2,43 – 2,29 (м, 1H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2,23 – 2,09 (м, 1H), 1,87 – 1,34 (м, 9H), 1,34 – 1,09 (м, 5H), 0,53 – 0,34 (м, 1H).
658	651,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,44 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 – 7,80 (м, 3H), 7,58 – 7,36 (м, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,02 – 6,91 (м, 1H), 5,28 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,68 – 4,57 (м, 1H), 4,57 – 4,16 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,84 – 3,73 (м, 1H), 3,24 – 3,11 (м, 1H), 2,72 – 2,63 (м, 1H), 2,61 – 2,53 (м, 1H), 2,37 (дд, J = 16,3, 12,3 Гц, 1H), 2,12 (дд, J = 22,6, 11,5 Гц, 1H), 2,04 – 1,78 (м, 3H), 1,74 – 1,56 (м, 1H), 1,55 – 1,36 (м, 5H), 1,36 – 1,10 (м, 2H), 0,57 – 0,34 (м, 1H).
659	672,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,44 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,28 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,95 – 4,81 (м, 1H), 4,67 – 4,53 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 – 3,81 (м, 1H), 3,76 – 3,66 (м, 2H), 3,65 – 3,47 (м, 2H), 3,47 – 3,29 (м, 1H), 2,43 – 2,30 (м, 1H), 2,22 – 2,05 (м, 1H), 2,02 – 1,84 (м, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,61 – 1,36 (м, 5H), 1,36 – 1,08 (м, 3H), 0,55 – 0,33 (м, 1H).
660	655,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,44 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,89 (с, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,79 – 5,60 (м, 1H), 5,28 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,96 – 4,79 (м, 1H), 4,69 – 4,55 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,08 – 4,02 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,63 – 3,25 (м, 4H), 2,43 – 2,29 (м, 1H), 2,22 – 2,08 (м, 1H), 1,88 – 1,65 (м, 2H), 1,61 – 1,10 (м, 8H), 0,56 – 0,37 (м, 1H).
661	699,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 5,41 – 5,26 (м, 1H), 5,03 – 4,89 (м, 1H), 4,89 – 4,77 (м, 1H), 4,06 – 3,94 (м, 1H), 3,94 – 3,26 (м, 9H), 2,61 – 2,52 (м, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 1H), 2,13 – 1,98 (м, 1H), 1,98 – 1,84 (м, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,60 – 1,39 (м, 5H), 1,39 – 0,91 (м, 5H), 0,56 – 0,31 (м, 2H).
662	683,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,47 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 5,27 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02 – 4,90 (м, 1H), 4,90 – 4,79 (м, 1H), 4,07 – 3,97 (м, 1H), 3,97 – 3,28 (м, 9H), 2,47 – 2,30 (м, 2H), 2,22 – 2,08 (м, 1H), 1,99 – 1,84 (м, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,57 – 1,38 (м, 5H), 1,38 – 0,96 (м, 5H), 0,52 – 0,35 (м, 2H).
663	691,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,42 (п, J = 6,9, 6,5 Гц, 1H), 4,98 – 4,82 (м, 1H), 4,63 – 4,49 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 – 3,82 (м, 1H), 3,76 – 3,65 (м, 1H), 3,65 – 3,46 (м, 3H), 3,46 – 3,27 (м, 4H), 2,63 – 2,53 (м, 1H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,20 – 2,01 (м, 2H), 2,01 – 1,85 (м, 1H), 1,83 – 1,70 (м, 1H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,67 – 1,37 (м, 5H), 1,37 – 1,15 (м, 2H), 1,15 – 0,88 (м, 4H), 0,57 – 0,35 (м, 1H).
664	675,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,35 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,49 – 5,35 (м, 1H), 4,97 – 4,82 (м, 1H), 4,66 – 4,50 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,44 – 3,27 (м, 1H), 3,19 – 2,84 (м, 1H), 2,61 – 2,53 (м, 1H), 2,36 – 2,21 (м, 1H), 2,21 – 2,00 (м, 2H), 1,88 – 1,38 (м, 10H), 1,38 – 1,14 (м, 6H), 1,14 – 0,88 (м, 4H), 0,56 – 0,34 (м, 1H).
665	681,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,18 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 – 7,64 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,17 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,11 – 4,90 (м, 0,5H), 4,87 – 4,72 (м, 1H), 4,69 – 4,44 (м, 1,5H), 4,27 – 4,17 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,88 – 3,74 (м, 0,5H), 3,45 – 3,04 (м, 2H), 2,86 – 2,70 (м, 1H), 2,39 – 2,24 (м, 2H), 2,03 – 1,34 (м, 12H), 1,34 – 1,21 (м, 1H), 1,21 – 1,06 (м, 1H), 0,63 – 0,45 (м, 1H).
666	618,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,54 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,49 – 8,19 (м, 3H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 0,5H), 7,47 (с, 0,5H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (м, 1,5H), 6,99 (с, 0,5H), 5,53 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 27,7, 14,4 Гц, 1H), 5,08 – 4,97 (м, 1H), 4,82 – 4,64 (м, 0,5H), 4,58 – 4,43 (м, 0,5H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,51 – 3,29 (м, 1H), 3,07 – 2,87 (м, 1H), 2,82 – 2,70 (м, 1H), 2,26 – 1,68 (м, 4H), 1,68 – 1,49 (м, 2H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,16 (м, 2H), 0,91 – 0,77 (м, 1H), 0,73 – 0,56 (м, 1H), 0,56 – 0,39 (м, 2H).
667	598,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, J = 36,4 Гц, 3H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 0,5H), 7,45 (с, 0,5H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 0,5H), 7,04 (с, 1H), 6,98 (с, 0,5H), 5,12 (п, J = 6,7 Гц, 1H), 4,90 – 4,65 (м, 1,5H), 4,57 – 4,28 (м, 1,5H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,53 – 3,30 (м, 1H), 3,08 – 2,88 (м, 1H), 2,81 – 2,69 (м, 1H), 2,00 – 1,23 (м, 13H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,98 (м, 2H), 0,94 (с, 3H).
668	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,55 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,21 – 7,73 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,52 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,32 – 4,76 (м, 3H), 4,58 – 4,20 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,88 – 3,73 (м, 0,5H), 3,57 – 3,25 (м, 1H), 3,07 (с, 0,5H), 2,82 – 2,67 (м, 1H), 2,27 – 1,17 (м, 14H), 0,89 – 0,76 (м, 1H), 0,73 – 0,55 (м, 1H), 0,55 – 0,40 (м, 2H).
669	713,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,30 – 7,76 (м, 5H), 7,69 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,16 (м, 3H), 5,20 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,14 – 4,75 (м, 4H), 4,57 – 4,12 (м, 1H), 4,07 – 3,93 (м, 1H), 3,84 – 3,58 (м, 0,5H), 3,55 – 3,27 (м, 1H), 3,17 – 2,89 (м, 0,5H), 2,82 – 2,56 (м, 2H), 2,45 – 2,26 (м, 2H), 2,19 – 1,59 (м, 4H), 1,59 – 1,32 (м, 6H), 1,32 – 0,89 (м, 4H), 0,66 – 0,39 (м, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
670	675,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,09 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 – 7,50 (м, 5H), 7,41 – 7,14 (м, 4H), 5,19 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,05 – 4,76 (м, 3H), 4,57 – 4,45 (м, 1H), 4,23 – 4,11 (м, 1H), 4,07 – 3,96 (м, 1H), 3,80 – 3,67 (м, 0,5H), 3,45 – 3,01 (м, 2H), 2,85 – 2,71 (м, 0,5H), 2,70 – 2,61 (м, 1H), 2,47 – 2,33 (м, 2H), 2,04 – 1,31 (м, 14H), 1,27 – 0,96 (м, 4H), 0,64 – 0,37 (м, 2H).
671	701,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,27 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 – 7,50 (м, 4H), 7,37 – 7,15 (м, 3H), 7,05 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 5,47 – 5,33 (м, 1H), 5,05 – 4,88 (м, 2H), 4,88 – 4,73 (м, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 1H), 4,27 – 4,11 (м, 1H), 4,07 – 3,94 (м, 1H), 3,85 – 3,65 (м, 0,5H), 3,46 – 3,04 (м, 1,5H), 2,84 – 2,68 (м, 1H), 2,31 – 1,38 (м, 14H), 1,38 – 0,84 (м, 9H), 0,55 – 0,29 (м, 2H).
672	695,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,26 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 – 7,53 (м, 4H), 7,48 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,29 – 7,15 (м, 2H), 5,21 – 5,09 (м, 1H), 5,03 – 4,76 (м, 3H), 4,58 – 4,44 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 1H), 4,06 – 3,94 (м, 1H), 3,81 – 3,62 (м, 1H), 3,45 – 3,13 (м, 2H), 2,85 – 2,59 (м, 1H), 2,41 – 2,25 (м, 3H), 2,04 – 1,36 (м, 8H), 1,31 – 0,92 (м, 6H), 0,55 – 0,36 (м, 2H).
673	672,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,62 (м, 3H), 7,38 – 7,27 (м, 3H), 7,26 – 7,15 (м, 4H), 6,90 (с, 1H), 5,15 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,03 – 4,76 (м, 3H), 4,60 – 4,43 (м, 1H), 4,32 – 4,15 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,91 (тт, J = 7,2, 3,9 Гц, 1H), 3,87 – 3,74 (м, 0,5H), 3,48 – 2,99 (м, 1,5H), 2,87 – 2,67 (м, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 1H), 2,21 (тд, J = 12,1, 4,5 Гц, 1H), 2,03 – 1,32 (м, 11H), 1,32 – 1,07 (м, 3H), 1,07 – 0,74 (м, 2H), 0,59 – 0,42 (м, 1H), 0,42 – 0,28 (м, 1H).
674	711,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,06 – 7,69 (м, 3H), 7,69 – 7,52 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,30 – 7,17 (м, 2H), 6,95 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 5,20 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,10 – 4,78 (м, 3H), 4,61 – 4,45 (м, 1H), 4,25 – 4,11 (м, 1H), 4,07 – 3,95 (м, 1H), 3,84 – 3,66 (м, 1H), 3,45 – 3,04 (м, 3H), 2,86 – 2,68 (м, 1H), 2,45 – 2,28 (м, 2H), 2,03 – 1,38 (м, 9H), 1,38 – 0,89 (м, 5H), 0,62 – 0,35 (м, 2H).
675	637,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,61 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,49 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,60 (дд, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,49 – 7,42 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,65 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,94 – 3,75 (м, 2H), 3,70 (дд, J = 6,2, 3,1 Гц, 1H), 3,58 – 3,49 (м, 2H), 3,47 – 3,32 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,23 – 3,16 (м, 2H), 2,00 – 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,52 – 1,45 (м, 4H), 1,45 – 1,37 (м, 2H), 1,16 – 1,07 (м, 2H).
676	648,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,55 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. д, J = 5,9 Гц, 3H), 7,37 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,58 – 5,44 (м, 1H), 5,13 (дд, J = 27,7, 14,5 Гц, 1H), 5,09 – 4,98 (м, 1H), 4,63 – 4,50 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,87 – 3,70 (м, 1H), 3,31 – 3,17 (м, 2H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 2,18 – 1,80 (м, 4H), 1,68 – 1,49 (м, 2H), 1,53 (к, J = 5,5 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,39 – 1,16 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,12 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 0,88 – 0,80 (м, 1H), 0,71 – 0,56 (м, 1H), 0,54 – 0,43 (м, 2H).
677	644,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (с, 3H), 7,81 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,57 – 7,37 (м, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,97 – 6,88 (м, 1H), 5,18 – 5,07 (м, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,47 – 4,33 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,58 – 3,49 (м, 1H), 3,48 – 3,39 (м, 1H), 3,37 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,20 – 2,92 (м, 3H), 2,26 – 2,17 (м, 1H), 2,04 – 1,86 (м, 2H), 1,81 – 1,49 (м, 4H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,25 (м, 5H), 1,21 (с, 3H), 1,17 – 0,98 (м, 3H), 0,94 (с, 3H).
678	654,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,10 (шир. с, 3H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 – 7,38 (м, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,91 (дд, J = 3,9, 1,2 Гц, 1H), 6,61 – 6,16 (м, 1H), 5,50 (т, J = 13,5 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 27,8, 14,5 Гц, 1H), 5,09 – 4,99 (м, 1H), 4,70 (д, J = 44,4 Гц, 1H), 4,94 – 4,20 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,10 – 4,06 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,72 – 3,35 (м, 2H), 3,36 – 3,17 (м, 1H), 2,26 – 1,98 (м, 2H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,66 – 1,56 (м, 1H), 1,53 (к, J = 5,3 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,38 – 1,23 (м, 1H), 0,88 – 0,79 (м, 1H), 0,72 – 0,56 (м, 1H), 0,56 – 0,44 (м, 2H).
679	689,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,54 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,39 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,37 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,38 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,34 – 5,22 (м, 1H), 5,17 (дд, J = 31,4, 14,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,42 – 3,31 (м, 2H), 3,14 – 2,89 (м, 1H), 2,70 – 2,52 (м, 1H), 2,45 (дд, J = 13,0, 4,4 Гц, 1H), 2,16 (дт, J = 13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,88 – 1,63 (м, 4H), 1,61 – 1,48 (м, 3H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,21 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,18 – 0,98 (м, 1H).
680	636,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (шир. с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,51 (т, J = 13,4 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 27,7, 14,5 Гц, 1H), 5,09 – 4,99 (м, 1H), 4,84 – 4,41 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,08 – 4,00 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,60 – 3,41 (м, 3H), 3,41 – 3,28 (м, 1H), 2,21 – 1,99 (м, 2H), 1,95 (дт, J = 13,8, 4,5 Гц, 1H), 1,87 – 1,66 (м, 2H), 1,66 – 1,56 (м, 1H), 1,53 (к, J = 5,3 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,23 (м, 1H), 0,89 – 0,79 (м, 1H), 0,72 – 0,56 (м, 1H), 0,54 – 0,44 (м, 2H).
681	668,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,51 (т, J = 13,5 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 27,7, 14,5 Гц, 1H), 5,09 – 4,98 (м, 1H), 4,87 (д, J = 47,0 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,80 – 3,68 (м, 1H), 3,49 – 3,42 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,37 – 3,26 (м, 1H), 3,12 – 3,01 (м, 1H), 2,25 – 1,99 (м, 2H), 1,94 (дт, J = 13,4, 4,3 Гц, 1H), 1,66 – 1,55 (м, 1H), 1,53 (к, J = 5,3 Гц, 1H), 1,44

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,24 (м, 1H), 0,88 – 0,80 (м, 1H), 0,70 – 0,55 (м, 1H), 0,54 – 0,45 (м, 2H).
682	660,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,66 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 98,0 Гц, 3H), 7,69 – 7,55 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,37 – 7,17 (м, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,52 (дт, J = 14,3, 6,9 Гц, 1H), 5,17 (дд, J = 33,0, 14,6 Гц, 1H), 4,89 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,02 – 4,45 (м, 1H), 4,25 – 4,13 (м, 1H), 4,05 – 3,95 (м, 1H), 3,44 – 2,68 (м, 2H), 2,19 – 2,05 (м, 1H), 2,03 – 1,91 (м, 1H), 1,83 (тд, J = 8,1, 5,3 Гц, 1H), 1,90 – 1,57 (м, 7H), 1,57 – 1,29 (м, 2H), 1,40 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,27 – 1,21 (м, 1H), 1,15 – 0,87 (м, 4H), 0,82 – 0,70 (м, 2H), 0,70 – 0,63 (м, 1H), 0,50 – 0,39 (м, 1H).
683	674,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,07 – 7,70 (м, 3H), 7,70 – 7,60 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,29 – 7,17 (м, 1H), 5,65 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 5,48 (дт, J = 14,2, 6,9 Гц, 1H), 5,18 (дд, J = 33,0, 14,7 Гц, 1H), 5,03 – 4,43 (м, 1H), 4,24 – 3,94 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,42 – 2,68 (м, 2H), 2,17 – 2,05 (м, 1H), 2,04 – 1,91 (м, 2H), 1,91 – 1,71 (м, 2H), 1,55 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,71 – 1,35 (м, 5H), 1,34 – 1,18 (м, 3H), 1,05 – 0,88 (м, 4H), 0,85 (к, J = 5,2 Гц, 1H), 0,77 (тд, J = 8,0, 3,9 Гц, 1H), 0,56 – 0,38 (м, 2H).
684	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 – 7,68 (м, 3H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 – 7,53 (м, 1H), 7,33 – 7,15 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,16 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,78 (кд, J = 13,8, 5,2 Гц, 2H), 5,05 – 4,45 (м, 1H), 3,98 (дк, J = 9,6, 2,9 Гц, 1H), 4,24 – 3,69 (м, 1H), 3,46 – 3,21 (м, 1H), 3,21 – 2,73 (м, 1H), 2,02 – 1,91 (м, 1H), 1,89 – 1,39 (м, 7H), 1,54 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,27 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,14 – 1,06 (м, 4H), 1,00 (с, 3H), 0,80 (дт, J = 14,7, 8,8 Гц, 4H), 0,74 – 0,65 (м, 2H).
685	691,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 – 7,71 (м, 3H), 7,68 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,70 – 7,56 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,33 – 7,16 (м, 1H), 6,67 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,19 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,91 (дт, J = 14,4, 7,7 Гц, 1H), 4,85 – 4,77 (м, 1H), 4,61 – 4,43 (м, 1H), 4,01 (тт, J = 7,1, 3,9 Гц, 1H), 4,20 – 3,67 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,46 – 3,20 (м, 1H), 3,19 – 2,70 (м, 1H), 2,68 (дд, J = 12,3, 8,0 Гц, 1H), 2,41 – 2,28 (м, 2H), 2,03 – 1,91 (м, 1H), 1,91 – 1,39 (м, 8H), 1,49 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,28 – 0,89 (м, 5H), 0,72 – 0,54 (м, 1H), 0,52 – 0,43 (м, 1H).
686	658,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,91 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,93 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,72 – 4,59 (м, 1H), 4,49 – 4,36 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,91 – 3,66 (м, 5H), 3,66 – 3,46 (м, 2H), 3,43 – 3,26 (м, 4H), 2,24 – 1,07 (м, 19H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
687	658,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 – 7,98 (м, 4H), 7,44 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,25 (дк, J = 9,1, 6,9 Гц, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,60 – 4,50 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,01 – 3,94 (м, 4H), 3,89 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,58 – 3,48 (м, 3H), 3,44 – 3,32 (м, 4H), 2,26 (ддд, J = 12,1, 7,4, 4,5 Гц, 1H), 2,03 – 1,61 (м, 7H), 1,51 – 1,28 (м, 6H), 1,14 – 0,92 (м, 4H), 0,66 – 0,53 (м, 1H).
688	632,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,01 – 7,90 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,63 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,58 – 4,50 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,77 (м, 1H), 3,74 – 3,66 (м, 1H), 3,60 – 3,48 (м, 2H), 3,46 – 3,29 (м, 5H), 2,02 – 1,07 (м, 15H), 0,91 (дт, J = 19,8, 6,8 Гц, 1H).
689	632,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,41 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,19 (дк, J = 9,5, 7,0 Гц, 1H), 4,79 – 4,69 (м, 1H), 4,69 – 4,57 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,90 – 3,67 (м, 3H), 3,60 – 3,47 (м, 2H), 3,47 – 3,29 (м, 4H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,08 – 1,87 (м, 2H), 1,80 – 1,07 (м, 12H), 0,94 (ддд, J = 11,1, 9,3, 6,0 Гц, 1H).
690	646,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 – 7,90 (м, 3H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,96 – 5,84 (м, 1H), 5,18 (дд, J = 27,7, 14,6 Гц, 1H), 5,12 – 4,99 (м, 1H), 3,98 – 3,81 (м, 2H), 3,76 – 3,67 (м, 1H), 3,65 – 3,46 (м, 3H), 3,46 – 3,31 (м, 4H), 2,30 – 1,88 (м, 4H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,67 – 1,50 (м, 2H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,25 (м, 2H), 1,09 – 0,90 (м, 2H), 0,89 – 0,81 (м, 1H), 0,71 – 0,57 (м, 1H), 0,56 – 0,39 (м, 3H).
691	610,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 – 7,89 (м, 4H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,92 – 4,81 (м, 1H), 4,81 – 4,71 (м, 1H), 3,99 – 3,77 (м, 2H), 3,73 – 3,67 (м, 1H), 3,64 – 3,46 (м, 3H), 3,46 – 3,29 (м, 4H), 2,02 – 1,08 (м, 15H), 0,94 – 0,82 (м, 2H), 0,76 – 0,53 (м, 3H), 0,50 – 0,43 (м, 1H).
692	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,89 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,81 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 5,44 (т, J = 14,2 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 25,6, 14,8 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,59 – 3,50 (м, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,46 – 3,38 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,33 – 1,86 (м, 5H), 1,81 – 1,72 (м, 1H), 1,64 – 1,52 (м, 4H), 1,45 – 1,31 (м, 1H), 0,99 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 0,92 – 0,75 (м, 1H), 0,68 – 0,57 (м, 2H).
693	681,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,11 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 – 7,90 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 – 7,43 (м, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,20 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,96 – 4,80 (м, 2H), 3,94 – 3,80 (м, 3H), 3,74 – 3,66 (м, 1H), 3,65 – 3,48 (м, 2H), 3,47 – 3,29 (м, 4H), 2,71 – 2,55 (м, 1H), 2,43 – 2,29 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,56 – 1,06 (м, 8H), 1,00 – 0,89 (м, 1H), 0,63 – 0,40 (м, 3H).
694	664,3	1H ЯМР (400 мгц, хлороформ-d) δ 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,89 (м, 4H), 7,45 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,01 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,61 – 4,41 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,77 (м, 1H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,64 – 3,48 (м, 2H), 3,44 – 3,29 (м, 5H), 2,02 – 1,68 (м, 5H), 1,62 – 1,32 (м, 9H), 1,25 (с, 3H).
695	632,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,36 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,13 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,59 – 4,50 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,91 – 3,75 (м, 1H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,62 – 3,48 (м, 2H), 3,47 – 3,27 (м, 5H), 2,02 – 1,85 (м, 2H), 1,82 – 0,88 (м, 14H).
696	661,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,35 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 – 7,90 (м, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,84 (м, 2H), 3,95 – 3,82 (м, 2H), 3,74 – 3,65 (м, 1H), 3,65 – 3,47 (м, 3H), 3,47 – 3,30 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,68 – 2,60 (м, 3H), 2,26 – 2,16 (м, 1H), 1,99 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,55 – 1,06 (м, 9H), 0,99 – 0,91 (м, 1H), 0,50 – 0,37 (м, 2H).
697	665,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,31 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 – 7,85 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,39 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,91 – 4,80 (м, 1H), 4,66 – 4,56 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,91-3,79 (м, 1H), 3,76 – 3,66 (м, 1H), 3,59 – 3,44 (м, 2H), 3,45 – 3,29 (м, 5H), 2,72 – 2,64 (м, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,25 – 2,14 (м, 1H), 1,99 – 1,87 (м, 1H), 1,83 – 1,67 (м, 1H), 1,63 – 1,18 (м, 7H), 0,56 – 0,40 (м, 1H).
698	679,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 – 7,86 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37 – 7,22 (м, 3H), 5,36 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,01 – 4,80 (м, 2H), 4,07 – 3,97 (м, 1H), 3,95 – 3,75 (м, 1H), 3,75 – 3,66 (м, 1H), 3,66 – 3,46 (м, 2H), 3,46 – 3,29 (м, 5H), 2,61 (с, 3H), 2,46 – 2,36 (м, 2H), 2,28 – 2,16 (м, 1H), 1,99 – 1,86 (м, 1H), 1,82 – 1,71 (м, 1H), 1,59 – 0,91 (м, 10H), 0,52 – 0,39 (м, 2H).
699	656,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,95 – 4,84 (м, 1H), 4,61 – 4,51 (м, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,83 – 3,66 (м, 3H), 3,58 – 3,48 (м, 2H), 3,45 – 3,31 (м, 4H), 3,07 – 2,91 (м, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,81 – 1,70 (м, 1H), 1,59 (с, 4H), 1,42 – 0,96 (м, 10H), 0,76 – 0,62 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
700	682,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 11,5, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,82 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 5,35 – 5,18 (м, 2H), 4,07 – 3,99 (м, 1H), 3,93 – 3,80 (м, 2H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,36 (с, 6H), 2,45 – 1,67 (м, 7H), 1,54 – 1,40 (м, 5H), 1,30 – 0,92 (м, 5H), 0,50 – 0,40 (м, 1H).
701	666,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (шир. с, 3H), 7,63 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 5,82 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 5,33 – 5,17 (м, 2H), 4,05 – 3,98 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,45 – 1,96 (м, 4H), 1,86 – 1,38 (м, 9H), 1,29 – 0,92 (м, 7H), 0,49 – 0,39 (м, 1H).
702	668,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,52 (т, J = 13,5 Гц, 1H), 5,27 – 5,13 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,88 – 3,67 (м, 3H), 3,37 (с, 6H), 2,43 – 1,89 (м, 5H), 1,72 (т, J = 15,9 Гц, 2H), 1,52 – 1,37 (м, 5H), 1,28 – 0,90 (м, 2H).
703	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (шир. с, 3H), 7,37 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,53 (т, J = 13,5 Гц, 1H), 5,29 – 5,09 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,43 – 3,29 (м, 1H), 3,09 – 2,88 (м, 1H), 2,44 – 1,96 (м, 5H), 1,86 – 1,36 (м, 10H), 1,22 (д, J = 6,9 Гц, 4H), 1,01 – 0,89 (м, 1H).
704	646,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,28 (дд, J = 11,6, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,26 – 5,13 (м, 1H), 4,86 – 4,77 (м, 2H), 4,02 – 3,95 (м, 1H), 3,89 – 3,66 (м, 2H), 3,60 – 3,50 (м, 1H), 3,45 – 3,30 (м, 4H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,03 (ддд, J = 11,4, 8,0, 3,7 Гц, 1H), 1,90 (д, J = 7,7 Гц, 15H), 1,00 – 0,82 (м, 2H), 0,67 – 0,59 (м, 1H).
705	630,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (шир. с, 3H), 7,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,23 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,26 – 5,14 (м, 1H), 4,87 – 4,77 (м, 2H), 3,99 (тт, J = 7,2, 3,8 Гц, 1H), 3,43 – 3,31 (м, 1H), 3,17 – 2,86 (м, 1H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,03 (ддд, J = 9,3, 7,6, 3,7 Гц, 1H), 1,86 – 0,83 (м, 22H), 0,67 – 0,57 (м, 1H).
706	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,41 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (шир. с, 3H), 7,35 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,25 – 5,14 (м, 1H), 4,80 – 4,59 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,43 – 3,30 (м, 1H), 2,32 – 2,20 (м, 1H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 1,87 – 1,08 (м, 18H), 0,99 – 0,89 (м, 1H).
707	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,54 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,37 – 8,09 (м, 3H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 – 7,43 (м, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,08 – 6,93 (м, 1H), 5,58 – 5,43 (м, 1H), 5,19 – 5,00 (м, 2H), 4,87 (шир. с, 0,5H), 4,65 (шир. с, 0,5H), 4,59 – 4,51 (м, 1H), 4,26 – 3,39 (м, 11H), 2,22 – 1,88 (м, 3H), 1,67 – 1,48 (м, 2H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,37 – 1,20 (м, 1H), 0,89 – 0,79 (м, 1H), 0,69 – 0,55 (м, 1H), 0,55 – 0,42 (м, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
708	614,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,32 (шир. с, 1,5H), 8,16 (шир. с, 1,5H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 0,5H), 7,47 (с, 0,5H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 – 6,92 (м, 2H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,90 – 4,74 (м, 1,5H), 4,68 – 4,51 (м, 1,5H), 4,47 – 4,36 (м, 1H), 4,22 – 3,69 (м, 10H), 3,50 – 3,41 (м, 1H), 1,91 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 1,74 – 1,52 (м, 2H), 1,50 – 0,99 (м, 14H), 0,94 (с, 3H).
709	707,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,97 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78 – 7,55 (м, 2H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,31 – 7,16 (м, 2H), 5,27 – 5,10 (м, 2H), 5,02 – 4,90 (м, 0,5H), 4,70 (дд, J = 14,6, 8,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,45 (м, 0,5H), 4,21 – 4,14 (м, 1H), 4,08 – 3,98 (м, 1H), 3,42 – 3,20 (м, 2H), 2,81 – 2,57 (м, 2H), 2,05 – 1,46 (м, 12H), 1,27 – 1,06 (м, 3H), 1,04 – 0,88 (м, 2H), 0,68 – 0,57 (м, 1H), 0,11 – 0,02 (м, 1H), -0,61 – -0,70 (м, 1H).
710	707,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,06 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (шир. с, 2H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 – 7,53 (м, 2H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,31 – 7,17 (м, 2H), 5,17 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 5,11 – 4,91 (м, 1,5H), 4,66 – 4,43 (м, 1,5H), 4,22 – 4,12 (м, 0,5H), 4,07 – 3,96 (м, 1H), 3,83 – 3,68 (м, 0,5H), 3,46 – 3,00 (м, 2,5H), 2,81 – 2,55 (м, 2,5H), 2,12 – 1,44 (м, 12H), 1,30 – 0,91 (м, 3H), 0,84 – 0,43 (м, 4H), -0,07 – -0,16 (м, 1H).
711	628,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,73 (шир. с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,08 – 4,79 (м, 2,5H), 4,70 – 4,61 (м, 1H), 4,57 – 4,47 (м, 0,5H), 4,28 – 4,18 (м, 0,5H), 4,09 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,80 – 3,60 (м, 0,5H), 3,45 – 3,06 (м, 1,5H), 2,84 – 2,70 (м, 0,5H), 2,37 – 2,20 (м, 2H), 2,04 – 1,22 (м, 14H), 1,10 – 0,88 (м, 3H), 0,44 – 0,28 (м, 1H).
712	642,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,87 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,78 – 7,53 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,26 – 7,15 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,03 – 4,87 (м, 2,5H), 4,83 (п, J = 6,3 Гц, 1H), 4,57 – 4,45 (м, 0,5H), 4,22 – 4,14 (м, 0,5H), 4,05 – 3,95 (м, 1H), 3,81 – 3,68 (м, 0,5H), 3,43 – 3,07 (м, 1,5H), 2,81 – 2,70 (м, 0,5H), 2,35 – 2,20 (м, 2H), 2,03 – 0,85 (м, 20H), 0,41 – 0,22 (м, 2H).
713	681,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 – 9,05 (м, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (шир. с, 1H), 7,40 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,92 (м, 0,5H), 4,90 – 4,77 (м, 1H), 4,64 – 4,44 (м, 1,5H), 4,30 – 4,16 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,86 – 3,66 (м, 0H), 3,48 – 3,03 (м, 1,5H), 2,84 – 2,71 (м, 0,5H), 2,70 – 2,57 (м, 1H), 2,41 – 2,26 (м, 2H), 2,05 – 1,34 (м, 12H), 1,20 (с, 1H), 0,68 – 0,50 (м, 1H).
714	735,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,10 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 – 7,65 (м, 5H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,23 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,05 – 4,77 (м, 1,5H), 4,68 – 4,44 (м, 1,5H), 4,19 – 4,10 (м, 0,5H), 4,08 (с, 3H), 3,81 – 3,68 (м, 0,5H), 3,49 – 3,10 (м, 1,5H), 2,86 – 2,71

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(м, 0,5H), 2,45 – 2,29 (м, 2H), 2,03 – 1,36 (м, 11H), 1,28 – 1,16 (м, 1H), 0,72 – 0,49 (м, 1H).
715	682,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 – 7,66 (м, 4H), 7,38 (шир. с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,28 – 5,14 (м, 1H), 5,04 – 4,92 (м, 0,5H), 4,82 – 4,45 (м, 2,5H), 4,17 – 4,11 (м, 0,5H), 4,08 (с, 3H), 3,80 – 3,66 (м, 0,5H), 3,50 – 3,08 (м, 1,5H), 2,87 – 2,71 (м, 0,5H), 2,36 – 2,21 (м, 1H), 2,09 – 1,08 (м, 18H), 1,00 – 0,87 (м, 1H).
716	682,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 – 7,60 (м, 3H), 7,40 – 7,30 (м, 4H), 7,30 – 7,20 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,35 – 5,10 (м, 3H), 5,08 – 4,90 (м, 0,5H), 4,58 – 4,44 (м, 0,5H), 4,31 – 4,19 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,73 (м, 0,5H), 3,44 – 3,06 (м, 1,5H), 2,81 – 2,68 (м, 0,5H), 2,36 – 2,23 (м, 2H), 2,05 – 1,39 (м, 12H), 1,30 – 1,00 (м, 2H).
717	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 2H), 7,80 – 7,57 (м, 2H), 7,29 – 7,20 (м, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,21 (дк, J = 9,4, 7,0 Гц, 1H), 5,04 – 4,92 (м, 0,5H), 4,85 – 4,62 (м, 2H), 4,59 – 4,46 (м, 0,5H), 4,19 – 4,12 (м, 0,5H), 4,10 (с, 3H), 3,79 – 3,69 (м, 0,5H), 3,43 – 3,02 (м, 1,5H), 2,81 – 2,70 (м, 0,5H), 2,31 – 2,22 (м, 1H), 2,07 – 1,08 (м, 18H), 0,99 – 0,89 (м, 1H).
718	616,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 2H), 7,80 – 7,57 (м, 2H), 7,29 – 7,20 (м, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,21 (дк, J = 9,4, 7,0 Гц, 1H), 5,04 – 4,92 (м, 0,5H), 4,85 – 4,62 (м, 2H), 4,59 – 4,46 (м, 0,5H), 4,19 – 4,12 (м, 0,5H), 4,10 (с, 3H), 3,79 – 3,69 (м, 0,5H), 3,43 – 3,02 (м, 1,5H), 2,81 – 2,70 (м, 0,5H), 2,31 – 2,22 (м, 1H), 2,07 – 1,08 (м, 18H), 0,99 – 0,89 (м, 1H).
719	684,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,33 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (шир. с, 3H), 7,45 (шир. с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,29 – 5,17 (м, 1H), 4,98 – 4,82 (м, 1H), 4,44 – 4,33 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,76 – 3,69 (м, 2H), 3,61 – 3,47 (м, 2H), 3,46 – 3,33 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,51 – 2,39 (м, 1H), 2,02 – 1,55 (м, 6H), 1,49 – 1,45 (м, 3H), 1,45 – 1,29 (м, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,11 – 0,97 (м, 2H).
720	684,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,28 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,22 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,21 – 5,11 (м, 1H), 4,85 – 4,72 (м, 1H), 4,52 – 4,39 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (шир. с, 1H), 3,76 – 3,66 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,51 – 2,43 (м, 1H), 2,14 – 1,58 (м, 5H), 2,03 – 1,52 (м, 5H), 1,50 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,43 – 1,22 (м, 4H), 1,11 – 0,96 (м, 1H).
721	645,7	Н/Д

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
722	666,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,33 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (шир. с, 1H 1-й ротамер), 7,91 (шир. с, 2H 2-й ротамер), 7,55 (с, 0,4H 1-й ротамер), 7,42 (с, 0,6H 2-й ротамер), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,00 (с, 0,4H 1-й ротамер), 6,96 (с, 0,6H 2-й ротамер), 5,28 – 5,18 (м, 1H), 4,97 – 4,84 (с, 1H), 4,54 (с, 0,4H 1-й ротамер), 4,40 (дт, J = 13,8, 7,6 Гц, 1H), 4,21 (с, 0,6H 2-й ротамер), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,85 – 3,73 (м, 0,4H 1-й ротамер), 3,69 –3,56 (м, 0,6H 2-й ротамер), 3,24 – 3,13 (m 1H), 2,67 (с, 0,6H 2-й ротамер), 2,50 (с, 0,4H 1-й ротамер), 2,48 – 2,37 (м, 1H), 2,04 – 1,51 (м, 7H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 – 1,23 (м, 4H), 1,16 (с, 3H), 1,13 – 0,91 (м, 2H).
723	720,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,33 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,18 (шир. с, 3H), 8,06 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,86 (т, *J* = 74,7 Гц, 1H), 5,29 – 5,17 (м, 1H), 4,97 – 4,84 (м, 1H), 4,71 – 4,64 (м, 1H), 4,45 – 4,32 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,62 (шир. с, 2H), 2,49 – 2,39 (м, 1H), 2,04 – 1,54 (м, 7H), 1,47 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,46 – 1,29 (м, 4H), 1,16 (с, 3H), 1,14 – 0,95 (м, 2H).
724	666,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,28 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,06 (шир. с, 1H 1-й ротамер), 7,92 (шир. с, 2H 2-й ротамер), 7,55 (с, 0,4H 1-й ротамер), 7,41 (с, 0,6H 2-й ротамер), 7,22 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,00 (с, 0,4H 1-й ротамер), 6,96 (с, 0,6H 2-й ротамер), 5,21 – 5,11 (м, 1H), 4,85 – 4,71 (м, 1H), 4,54 (с, 0,4H 1-й ротамер), 4,52 – 4,43 (м, 1H), 4,21 (с, 0,6H 2-й ротамер), 4,12 (с, 3H), 4,00 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 3,84 – 3,73 (м, 0,4H 1st rotaner), 3,61 (д, *J* = 12,0 Гц, 0,6H 2-й ротамер), 3,24 – 3,13 (м, 1H), 2,68 (с, 0,6H 2-й ротамер), 2,58 (с, 0,4H 1-й ротамер), 2,11 – 1,52 (м, 7H), 1,50 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,44 – 1,21 (м, 4H), 1,08 –0,95 (м, 2H).
725	720,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,28 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,18 (шир. с, 3H), 8,07 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,22 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,86 (т, *J* = 74,7 Гц, 1H), 5,21 – 5,12 (м, 1H), 4,86 – 4,73 (м, 1H), 4,70 – 4,63 (м, 1H), 4,53 – 4,40 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,60 (шир. с, 2H), 2,06 – 1,55 (м, 7H), 1,50 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,42 – 1,21 (м, 5H), 1,13 – 0,97 (м, 2H).
726	676,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,56 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 2H), 8,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (шир. с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,98 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,51 (т, *J* = 13,5 Гц, 1H), 5,27 – 5,02 (м, 2H), 4,69 (шир. с, 1H), 4,19 (шир. с, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,66 (шир. с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,34 – 1,49 (м, 10H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,15 (м, 1H), 0,89 – 0,82 (м, 1H), 0,72 – 0,53 (м, 1H), 0,55 – 0,43 (м, 2H).
727	720,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,40 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,94 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,52 – 5,33 (м, 1H), 5,28 – 5,10 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,63 – 3,37 (м, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,44 – 2,29 (м, 1H), 2,15 – 1,57 (м, 6H), 1,56 – 1,39 (м, 1H), 1,46 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,30 – 1,06 (м, 2H), 1,12 (с, 3H), 1,03 – 0,77 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
728	708,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,41 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,37 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,51 – 5,32 (м, 1H), 5,34 – 4,85 (м, 3H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,50 – 3,29 (м, 3H), 2,90 (шир. с, 1H), 2,41 – 2,30 (м, 2H), 2,15 – 1,56 (м, 5H), 1,55 – 1,40 (м, 1H), 1,46 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,28 – 1,14 (м, 2H), 1,12 (с, 3H), 1,04 – 0,87 (м, 1H).
729	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,45 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 2H), 4,88 – 4,66 (м, 3H), 4,63 – 4,52 (м, 2H), 3,84 (шир. с, 2H), 3,76 – 3,65 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,04 – 1,47 (м, 8H), 1,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,33 – 1,19 (м, 2H), 0,92 – 0,79 (м, 1H), 0,79 – 0,61 (м, 2H), 0,55 – 0,41 (м, 1H).
730	756,1	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,40 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,20 (шир. с, 3H), 8,11 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,95 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, *J* = 74,8 Гц, 1H), 5,54 – 5,32 (м, 1H), 5,26 – 5,11 (м, 2H), 4,70 – 4,63 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,52 – 3,38 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,42 – 2,27 (м, 1H), 2,20 – 1,56 (м, 4H), 1,46 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,32 – 1,15 (м, 1H), 1,12 (с, 3H), 1,05 – 0,82 (м, 1H).
731	701,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,24 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,91 (дд, *J* = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,80 – 7,73 (м, 1H), 7,65 – 7,59 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,30 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,31– 5,17 (м, 1H), 4,97 – 4,80 (м, 1H), 4,64 – 4,52 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,69 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,29 – 3,22 (м, 1H), 2,81 – 2,55 (м, 1H), 2,64 – 2,38 (м, 2H), 2,04 – 1,84 (м, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,55 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,55 – 1,15 (м, 4H), 0,60 – 0,45 (м, 1H).
732	737,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,24 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 8,20 (шир. с, 3H), 8,18 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, *J* = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,80 – 7,72 (м, 1H), 7,65 – 7,59 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,95 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, *J* = 74,8 Гц, 1H), 5,31– 5,20 (м, 1H), 4,97 – 4,82 (м, 1H), 4,73 – 4,52 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,68 – 3,27 (м, 4H), 2,72 – 2,35 (м, 2H), 2,10 – 2,88 (м, 1H), 1,61 – 1,36 (м, 1H), 1,55 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,32 – 1,12 (м, 3H), 0,66 – 0,43 (м, 1H).
733	720,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,39 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,96 – 6,93 (м, 1H), 5,44 – 5,06 (м, 4H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,58 – 3,37 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,50 – 2,41 (м, 1H), 2,00 – 1,59 (м, 7H), 1,56 – 1,41 (м, 1H), 1,48 (д, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,37 – 0,96 (м, 3H).
734	648,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,45 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,18 (шир. с, 3H), 8,01 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,85 (т, *J* = 74,8 Гц, 1H), 5,10 – 4,98 (м, 2H), 4,79 – 4,55 (м, 6H), 3,91 (шир. с, 1H), 3,46 (шир. с, 1H), 2,06 –

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,39 (м, 10H), 1,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,34 – 1,18 (м, 1H), 0,99 – 0,83 (м, 1H), 0,78 – 0,60 (м, 2H), 0,53 – 0,44 (м, 1H).
735	715,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,28 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,94 (дд, *J* = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, *J* = 8,5, 6,8, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (ддд, *J* = 8,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,94 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,95 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,86 – 4,73 (м, 1H), 4,61 – 4,53 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,55 (шир. с, 2H), 3,46 – 3,33 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 2,74 – 2,60 (м, 1H), 2,43 – 2,27 (м, 1H), 2,05 – 1,88 (м, 1H), 1,82 – 1,68 (м, 1H), 1,71 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,67 – 1,21 (м, 8H), 0,79 – 0,65 (м, 1H).
736	751,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,28 (с, 1H), 8,19 (шир. с, 3H), 8,15 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J* = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (ддд, *J* = 8,5, 6,8, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (ддд, *J* = 8,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,35 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,95 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,84 (т, *J* = 74,8 Гц, 1H), 5,95 (к, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,95 – 4,75 (м, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,62 – 4,52 (м, 1H), 4,17 – 4,13 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,99 – 3,93 (м, 1H), 3,50 – 3,34 (м, 3H), 3,13 (с, 3H), 2,80 – 2,58 (м, 1H), 2,45 – 2,27 (м, 1H), 2,12 – 1,89 (м, 4H), 1,71 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,64 – 1,19 (м, 3H), 0,80 – 0,62 (м, 1H).
737	646,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,56 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (шир. с, 2H), 7,55 (с, 0,3H 1-й ротамер), 7,37 (с, 0,7H 2-й ротамер), 7,24 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 0,3H 1-й ротамер), 7,13 (с, 0,7H 2-й ротамер), 7,00 (с, 0,3 H 1-й ротамер), 6,92 (с, 0,7H 2-й ротамер), 5,59 – 5,43 (м, 1H), 5,22 – 5,09 (м, 1H), 5,09 – 4,97 (м, 1H), 4,57 (с, 0,3H 1-й ротамер), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (с, 0,7H 2-й ротамер), 3,51 – 3,33 (м, 3H), 2,23 – 1,76 (м, 4H), 1,77 – 1,50 (м, 3H), 1,48 – 1,18 (м, 2H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,89 – 0,78 (м, 1H), 0,73 – 0,56 (м, 1H), 0,56 – 0,42 (м, 2H).
738	638,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,57 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,26 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,55 (т, *J* = 13,6 Гц, 1H), 5,18 (дд, *J* = 27,8, 14,6 Гц, 1H), 5,11 – 5,01 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,73 – 3,67 (м, 2H), 3,63 – 3,40 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,28 – 1,87 (м, 4H), 1,82 – 1,50 (м, 2H), 1,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,24 (м, 1H), 0,89 – 0,83 (м, 1H), 0,73 – 0,54 (м, 1H), 0,56 – 0,44 (м, 2H).
739	636,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,66 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,33 (дд, *J* = 11,7, 1,2 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,42 – 6,29 (м, 1H), 5,86 (т, *J* = 18,3 Гц, 1H), 5,68 – 5,57 (м, 1H), 5,25 (дд, *J* = 28,2, 14,6 Гц, 1H), 5,07 – 4,97 (m 1H), 4,08 (с, 3H), 3,94 – 3,68 (м, 2H), 3,48 – 3,38 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,75 – 2,55 (м, 1H), 2,00 – 1,73 (м, 2H), 1,60 – 1,45 (м, 1H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,00 – 0,89 (м, 1H), 0,78 –0,58 (м, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
740	673,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,10 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,83 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,42 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,30 – 5,16 (м, 1H), 4,94 – 4,76 (м, 1H), 4,70 – 4,57 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,95 – 3,53 (м, 5H), 3,37 (с, 3H), 2,74 – 2,58 (м, 1H), 2,43 – 2,29 (м, 2H), 2,02 – 1,86 (m 1H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,66 – 1,40 (м, 2H), 1,50 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,31 – 1,13 (м, 1H), 0,73 – 0,55 (м, 1H).
741	657,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,11 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (шир. с, 3H), 7,83 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 12 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,31 – 5,15 (м, 1H), 4,94 – 4,82 (м, 1H), 4,71 – 4,59 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,02 (шир. с, 2H), 2,71 – 2,57 (м, 1H), 2,44 – 2,31 (м, 2H), 1,88 – 1,36 (м, 6H), 1,50 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,29 – 1,11 (м, 1H), 1,20 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,70 – 0,54 (м, 1H).
742	662,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,68 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (дд, *J* = 11,5, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,43 – 6,31 (м, 1H), 5,96 – 5,79 (м, 2H), 5,27 (дд, *J* = 28,4, 14,6 Гц, 1H), 5,10 – 4,97 (м, 1H), 4,07 – 4,01 (м, 1H), 3,87 (шир. с, 2H), 3,74 – 3,49 (м, 5H), 2,67 – 2,55 (м, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,84 – 1,73 (м, 1H), 1,61 – 1,46 (м, 2H), 1,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,29 – 1,21 (м, 1H), 1,07 – 0,90 (м, 3H), 0,84 – 0,70 (м, 1H), 0,70 – 0,59 (м, 1H), 0,51 – 0,40 (м, 1H).
743	658,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,20 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,30 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,26 – 5,12 (м, 1H), 4,92 – 4,78 (м, 1H), 4,69 – 4,61 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,63 – 3,59 (м, 2H), 3,48 – 3,38 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,44 – 2,26 (м, 2H), 1,97 (шир. с, 1H), 1,84 – 1,68 (м, 4H), 1,67 – 1,09 (м, 4H), 1,50 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,67 – 0,49 (м, 1H).
744	673,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,20 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 – 7,25 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 5,26 – 5,11 (м, 1H), 4,96 – 4,81 (м, 1H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,64 – 3,58 (м, 2H), 3,48 – 3,38 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,41 – 2,29 (м, 2H), 1,99 – 1,85 (м, 1H), 1,87 – 1,72 (м, 4H), 1,66 – 1,42 (м, 5H), 1,37 – 1,12 (м, 2H), 0,68 – 0,51 (м, 1H).
745	682,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,60 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,32 (дд, *J* = 11,4, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,81 (т, *J* = 13,6 Гц, 1H), 5,33 – 5,00 (м, 3H), 4,10 – 4,00 (м, 1H), 3,77 – 3,68 (м, 2H), 3,47 – 3,38 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,32 – 1,46 (м, 8H), 1,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,20 (м, 2H), 0,95 – 0,75 (м, 2H), 0,73 – 0,56 (м, 1H), 0,57 – 0,44 (м, 2H).
746	682,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,58 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,32 (дд, *J* = 11,6, 1,2 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,16 – 6,00 (м, 1H), 5,25 – 4,84 (м, 3H), 4,18 – 4,09 (м, 1H), 3,78 – 3,68 (м, 2H), 3,63 – 3,39 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,38 – 1,48 (м, 9H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,39 – 1,21 (м, 1H), 0,91 – 0,80 (м, 1H), 0,73 – 0,58 (м, 1H), 0,56 – 0,47 (м, 2H).
747	666,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,58 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,66 – 7,64 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,32 – 7,21 (м, 2H), 6,19 – 6,01 (м, 1H), 5,31 – 4,81 (м, 3H), 4,17 – 4,05 (м, 1H), 3,47 – 3,32 (м, 1H), 3,10 (шир. с, 1H), 2,40 – 1,94 (м, 4H), 1,92 – 1,49 (м, 8H), 1,44 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,39 – 1,21 (м, 1H), 1,21 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,89 – 0,81 (м, 1H), 0,74 – 0,58 (м, 1H), 0,56 – 0,43 (м, 2H).
748	699,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,36 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,14 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,92 (с, 1H), 7,78 – 7,69 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,25 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 5,61 – 5,49 (м, 1H), 5,08 – 4,92 (м, 1H), 4,89 – 4,73 (м, 1H), 4,08 – 4,00 (м, 4H), 3,37 (шир. с, 2H), 3,03 (шир. с, 1H), 2,64 – 2,52 (м, 2H), 1,88 – 1,44 (м, 5H), 1,54 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,28 (шир. с, 1H), 1,20 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,14 – 0,93 (м, 2H), 0,67 – 0,39 (м, 2H).
749	611,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,08 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,53 (с, 0,35H минорный ротамер), 7,40 (с, 0,35H минорный ротамер), 7,35 (с, 0,65H основной ротамер), 7,07 (д, *J* = 8,3 Гц, 0,65H основной ротамер), 6,99 (с, 0,65H основной ротамер), 6,94 (с, 0,35H минорный ротамер), 5,13 – 5,01 (м, 1H), 4,77 – 4,51 (м, 2H), 4,25 – 4,11 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,67 – 3,49 (м, 4H), 3,25 – 3,13 (м, 1H), 2,67 (шир. с, 1H), 2,13 – 1,84 (м, 4H), 1,76 – 1,56 (м, 3H), 1,51 – 1,30 (м, 4H), 1,45 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,24 (с, 2H), 1,18 – 0,99 (м, 4H), 0,94 (с, 2H).
750	701,1	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,75 (шир. с, 2H), 8,64 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,14 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,97 – 5,86 (м, 1H), 4,96 – 4,69 (м, 3H), 4,51 – 4,32 (м, 1H), 3,42 (дд, *J* = 35,2, 12,1 Гц, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,05 – 2,91 (м, 1H), 2,80 – 2,64 (м, 2H), 2,47 – 2,26 (м, 2H), 2,13 (шир. с, 1H), 2,02 – 1,82 (м, 1H), 1,68 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,63 – 1,49 (м, 3H), 1,35 – 1,09 (м, 3H), 0,95 – 0,72 (м, 2H), 0,61 – 0,47 (м, 1H).
751	687,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,83 (шир. с, 3H), 8,64 (дд, J = 8,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,27 – 5,16 (м, 1H), 4,98 – 4,68 (м, 3H), 4,47 – 4,33 (м, 1H), 3,88 – 3,82 (м, 2H), 3,42 (дд, J = 32,9, 12,5 Гц, 1H), 3,13 – 2,90 (м, 2H), 2,71 – 2,55 (м, 1H), 2,45 – 2,27 (м, 2H), 2,01 – 1,83 (м, 1H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,48 – 1,10 (м, 5H), 1,04 – 0,90 (м, 1H), 0,62 – 0,41 (м, 2H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
752	646,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,56 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,81 (шир. с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,51 (т, *J* = 13,6 Гц, 1H), 5,26 – 4,99 (м, 2H), 4,76 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 4,21 (шир. с, 0,4 H, минорный ротамер), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,26 – 1,49 (м, 13H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,23 (м, 1H), 0,90 – 0,81 (м,1H), 0,73 – 0,55 (м, 1H), 0,55 – 0,44 (м, 2H).
753	610,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,55 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,05 (шир. с, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (шир. с, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (шир. с, 1H), 7,17 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,80 – 5,51 (м, 2H), 5,16 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 5,09 – 4,94 (м, 1H), 4,87 – 4,70 (м, 1H), 4,42 (д, *J* = 13,4 Гц, 0,4H минорный ротамер), 4,05 (шир. с, 2H), 3,43 – 3,01 (м, 2H), 2,93 – 2,81 (м, 0,4H минорный ротамер), 2,47 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 1,92 – 1,45 (м, 6H), 1,43 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,35 – 1,10 (м, 7H), 0,99 – 0,55 (м, 5H).
754	729,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,29 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,07 (дд, *J* = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 7,95 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,82 – 7,78 (м, 1H), 7,76 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 7,67 – 7,60 (м, 2H), 7,55 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 7,35 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,26 – 5,17 (м, 1H), 5,06 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 5,02 – 4,76 (м, 2H), 4,62 (дд, *J* = 13,3, 6,0 Гц, 0,6H основной ротамер), 4,03 (с, 2H), 3,44 – 3,01 (м, 2H), 2,98 – 2,70 (м, 2H), 2,64 – 2,49 (м, 1H), 1,98 (шир. с, 1H), 1,90 – 1,31 (м, 8H), 1,55 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,31 – 1,03 (м, 4H), 0,64 – 0,39 (м, 2H).
755	710,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,58 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,76 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 7,69 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 7,62 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 7,54 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 7,30 (шир. с, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,24 (шир. с, 1H), 5,27 – 4,88 (м, 4H), 4,52 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,42 (шир. с, 1H), 4,18 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 3,41 –3,09 (м, 3H), 2,82 – 2,74 (м, 1H), 2,29 – 1,49 (м, 13H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,37 – 1,20 (м, 1H), 0,92 – 0,80 (м, 1H), 0,76 – 0,59 (м, 1H), 0,56 – 0,34 (м, 2H).
756	710,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,60 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,76 (шир. с, 1H), 7,69 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 7,63 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 7,32 (шир. с, 1H), 7,26 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,82 – 5,63 (с, 1H), 5,37 – 4,90 (м, 4H), 4,53 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,41 (шир. с, 1H), 4,16 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 3,70 (шир. с, 1H), 3,16 (шир. с, 2H), 2,77 (шир. с, 1H), 2,31 – 1,47 (м, 13H), 1,44 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,41 – 1,24 (м, 1H), 0,94 – 0,79 (м, 1H), 0,74 – 0,69 (м, 1H), 0,60 – 0,40 (м, 2H).
757	646,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,70 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,76 (шир. с, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 7,16 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,03 – 4,91 (м, 1H), 4,71 – 4,48 (м, 3H), 4,24 (шир. с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		3,44 – 3,02 (м, 3H), 2,77 (шир. с, 1H), 2,47 – 2,42 (м, 1H), 2,03 – 1,48 (м, 9H), 1,46 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,09 (м, 4H).
758	654,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,37 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,91 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,0 Гц, 0,4H минорный ротамер), 7,29 (д, *J* = 8,0 Гц, 0,6H основной ротамер), 7,23 (шир. с, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,23 – 5,10 (м, 1H), 4,98 (шир. с, 1H), 4,72 (т, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 2H), 4,23 (шир. с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,48 – 3,04 (м, 2H), 2,84 – 2,65 (м, 1H), 2,42 – 2,15 (м, 2H), 2,05 – 1,48 (м, 10H), 1,45 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,39 – 1,05 (м, 2H), 1,00 – 0,80 (м, 3H), 0,42 (шир. с, 1H), 0,30 – 0,17 (м, 1H).
759	672,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,46 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (шир. с, 1H), 8,00 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,46 (т, *J* = 73,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (шир. с, 1H), 7,14 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,11 – 4,96 (м, 1H), 4,80 (шир. с, 2H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,20 (шир. с, 1H), 3,96 – 3,09 (м, 4H), 2,78 (с, 1H), 2,05 – 1,49 (м, 11H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 0,45 (м, 11H).
760	743,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,13 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (шир. с, 2H), 7,82 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (шир. с, 1H), 7,45 (т, *J* = 73,9 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,17 (шир. с, 1H), 5,25 – 5,15 (м, 1H), 5,04 – 4,77 (м, 2H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,21 (шир. с, 1H), 3,99 – 3,90 (м, 1H), 3,39 – 3,08 (м, 2H), 2,84 – 2,56 (м, 2H), 2,48 – 2,30 (м, 2H), 2,07 – 1,34 (м, 8H), 1,50 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,29 – 0,88 (м, 5H), 0,63 – 0,34 (м, 2H).
761	662,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,26 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,74 (шир. с, 1H), 7,41 (шир. с, 1H), 7,34 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,57 – 5,30 (м, 3H), 5,00 (шир. с, 1H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,25 (шир. с, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,14 – 2,96 (м, 1H), 2,80 (шир. с, 1H), 2,03 – 1,34 (м, 11H), 1,48 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,30 – 0,92 (м, 4H).
762	712,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,10 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,74 (шир. с, 2H), 7,45 (т, *J* = 73,4 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (шир. с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,28 – 5,16 (м, 1H), 4,99 (шир. с, 1H), 4,93 – 4,77 (м, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 1H), 4,54 (шир. с, 1H), 4,20 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,45 – 2,55 (м, 3H), 2,45 – 2,31 (м, 2H), 2,04 – 1,37 (м, 9H), 1,50 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,23 (шир. с, 1H), 0,62 (с, 1H).
763	646,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,45 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,74 (шир. с, 2H), 7,68 (шир. с, 1H), 7,45 (т, *J* = 73,4 Гц, 1H), 7,20 (шир. с, 1H), 7,16 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,06 – 4,95 (м, 1H), 4,74 – 4,47 (м, 2H), 4,20 (шир. с, 1H), 4,09 (с, 3H), 2,78 (шир. с, 1H), 2,01 – 1,51 (м, 13H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,42 –1,17 (м, 2H), 0,90 – 0,81 (м, 1H), 0,77 – 0,60 (м, 2H), 0,53 – 0,45 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
764	697,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,13 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,79 – 7,55 (м, 2H), 7,42 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (шир. с, 1H), 5,26 – 5,16 (м, 1H), 5,04 – 4,77 (м, 2H), 4,18 (шир. с, 1H), 4,07 – 3,97 (м, 1H), 2,72 – 2,59 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 2H), 2,01 – 1,34 (м, 11H), 1,50 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,29 – 0,90 (м, 4H), 0,65 – 0,38 (м, 2H).
765	648,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,56 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,72 (шир. с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,52 (т, *J* = 13,6 Гц, 1H), 5,21 – 4,98 (м, 2H), 4,26 (шир. с, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,25 – 1,49 (м, 11H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,21 (м, 2H), 0,88 – 0,80 (м, 1H), 0,72 – 0,56 (м, 1H), 0,57 – 0,46 (м, 2H).
766	672,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,88 (т, J = 13,7 Гц, 1H), 5,27 – 4,91 (м, 2H), 4,53 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,97 – 3,89 (м, 1H), 3,81 (шир. с, 1H), 2,77 (шир. с, 1H), 2,29 – 1,49 (м, 11H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,16 (м, 2H), 1,00 – 0,79 (м, 3H), 0,73 – 0,57 (м, 1H), 0,59 – 0,38 (м, 3H).
767	636,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,45 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,07 – 4,93 (м, 1H), 4,78 (шир. с, 2H), 4,53 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,94 – 3,85 (м, 1H), 2,76 (шир. с, 1H), 2,13 – 1,49 (м, 12H), 1,44 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,17 (м, 3H), 1,18 – 0,94 (м, 3H), 0,92 – 0,59 (м, 5H), 0,54 – 0,40 (м, 3H).
768	707,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,07 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,01 (шир. с, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (шир. с, 1H), 7,40 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 0,4H минорный ротамер), 7,22 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 7,18 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,25 – 5,15 (м, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,87 – 4,75 (м, 1H), 4,60 – 4,48 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,84 (шир. с, 1H), 3,44 – 3,08 (м, 2H), 2,84 – 2,54 (м, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 3H), 2,08 – 1,55 (м, 6H), 1,49 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,45 – 1,27 (м, 2H), 1,21 – 1,07 (м, 1H), 1,00 – 0,80 (м, 2H), 0,62 – 0,39 (м, 2H), 0,25 – 0,16 (м, 1H).
769	690,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,59 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,72 (шир. с, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,87 (т, *J* = 13,8 Гц, 1H), 5,34 – 5,16 (м, 2H), 4,99 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,97 – 3,87 (м, 1H), 3,44 – 2,80 (м, 3H), 2,45 – 1,38 (м, 11H), 1,46 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,29 – 1,08 (м, 2H), 1,04 – 0,81 (м, 3H), 0,44 – 0,35 (м, 1H).
770	648,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,83 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,73 (шир. с, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 7,35 (дд, *J* = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J* = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,20 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 1H), 5,25 – 5,14 (м, 1H), 5,00 (шир. с, 1H), 4,93– 4,79 (м, 1H), 4,60 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,41 –

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2,16 (м, 3H), 2,05 – 1,37 (м, 7H), 1,49 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,29 – 1,05 (м, 2H), 0,60 – 0,42 (м, 1H).
771	690,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,12 (с, 0,6H основной ротамер), 8,10 (с, 1H), 8,08 (с, 0,4H минорный ротамер), 8,00 (с, 2H), 7,79 (шир. с, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,68 – 5,54 (м, 1H), 5,50 – 5,22 (м, 2H), 4,99 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,53 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 4,26 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,86 (м, 1H), 3,44 – 3,03 (м, 4H), 2,77 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 2,66 – 2,52 (м, 1H), 2,05 – 1,50 (м, 8H), 1,45 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,19 – 1,02 (м, 1H), 0,97 – 0,80 (м, 2H), 0,45 – 0,35 (м, 1H).
772	666,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,51 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,20 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,38 – 5,25 (м, 1H), 5,15 – 4,82 (м, 2H), 4,65 – 4,23 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,95 – 3,84 (м, 3H), 3,46 – 2,74 (м, 4H), 2,36 – 2,15 (м, 2H), 2,10 – 1,90 (м, 3H), 1,90 – 1,31 (м, 5H), 1,46 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,20 – 1,04 (м, 2H), 1,02 – 0,88 (м, 2H), 0,87 – 0,70 (м, 2H), 0,54 – 0,42 (м, 1H), 0,17 – 0,05 (м, 1H), 0,05 – -0,01 (м, 1H).
773	676,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (шир. с, 2H), 7,76 (шир. с, 1H), 7,72 – 7,59 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,34 (*J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 – 7,20 (м, 1H), 5,60 – 5,48 (м, 2H), 5,44 – 5,32 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,52 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 4,19 (шир. с, 1H), 4,06 – 3,97 (м, 1H), 3,21 – 3,08 (м, 1H), 2,77 (шир. с, 1H), 2,04 – 1,42 (м, 8H), 1,49 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,29 – 0,90 (м, 7H), 0,99 (г, *J* = 6,4, 5,8 Гц, 4H), 0,52 –0,41 (м, 1H).
774	695,1	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,12 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (шир. с, 2H), 7,83 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (шир. с, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,42 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 6,52 (шир. с, 1H), 5,28 – 5,12 (м, 1H), 5,09 (шир. с, 1H), 5,01 – 4,75 (м, 2H), 4,27 (шир. с, 1H), 4,06 – 3,96 (м, 1H), 2,67 – 2,58 (м, 1H), 2,42 – 2,36 (м, 2H), 2,09 – 1,92 (м, 3H), 1,71 (шир. с, 2H), 1,50 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,44 (шир. с, 2H), 1,31 – 0,94 (м, 4H), 0,69 – 0,43 (м, 2H) 0,14 – 0,03 (м, 1H).
775	660,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 8,72 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,68 – 7,55 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,23 (шир. с, 1H), 7,17 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,03 – 4,92 (п, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,84 (шир. с, 1H), 4,70 – 4,59 (м, 1H), 4,53 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,17 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 4,04 – 3,96 (м, 1H), 3,73 (шир. с, 2H), 3,12 (шир. с, 1H), 2,77 (шир. с, 1H), 2,48 – 2,43 (м, 2H), 2,03 – 1,50 (м, 10H), 1,46 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,42– 1,06 (м, 5H), 0,91 (шир. с, 1H), 0,65 (шир. с, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
776	729,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,19 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (шир. с, 2H), 7,95 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,66 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 7,60 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 6,93 (т, *J* = 55,0 Гц, 1H), 5,30 – 5,18 (м, 1H), 5,05 – 4,86 (м, 1H), 4,85 – 4,72 (м, 1H), 4,70 – 4,43 (м, 3H), 4,15 (шир. с, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,15 (шир. с, 1H), 2,84 – 2,65 (м, 2H), 2,48 – 2,30 (м, 2H), 2,03 – 1,39 (м, 10H), 1,51 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,32 – 1,16 (м, 1H), 0,73 – 0,55 (м, 1H).
777	697,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-*d*6) δ 9,11 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,58 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,35 7,21 (м, 1H), 7,18 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (т, *J* = 55,0 Гц, 1H), 6,65 (шир. с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,29 – 5,17 (м, 1H), 4,98 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,53 (д, *J* = 13,0 Гц, 2H), 4,24 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 4,09 (с, 3H), 3,78 (шир. с, 2H), 3,15 (шир. с, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,71 – 2,59 (м, 1H), 2,47 – 2,36 (м, 2H), 2,03 – 1,46 (м, 6H), 1,49 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,49 – 1,33 (м, 2H), 1,27 – 1,12 (м, 1H), 0,65 – 0,48 (м, 1H).
778	656,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,89 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,89 – 4,72 (м, 1H), 4,52 – 4,35 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 – 3,84 (м, 5H), 3,77 – 3,65 (м, 3H), 3,61 – 3,46 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,04 – 1,85 (м, 2H), 1,86 – 1,51 (м, 1H), 1,33 (дт, J = 35,8, 7,2 Гц, 5H), 1,22 (с, 3H), 1,19 – 0,99 (м, 1H), 0,96 (с, 3H), 0,63 – 0,46 (м, 3H), 0,42 – 0,29 (м, 1H).
779	644,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,99 – 4,91 (м, 1H), 4,91 – 4,74 (м, 1H), 4,49 – 4,34 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,82 – 3,44 (м, 5H), 3,37 (с, 4H), 2,07 – 1,88 (м, 2H), 1,91 – 1,66 (м, 3H), 1,65 – 1,50 (м, 1H), 1,44 – 1,28 (м, 5H), 1,23 (с, 3H), 1,10 – 0,98 (м, 4H), 0,98 – 0,91 (м, 6H).
780	685,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,16 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,75 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,75 (м, 1H), 4,65 – 4,51 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,84 – 3,59 (м, 3H), 3,58 – 3,45 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,46 – 2,20 (м, 3H), 2,04 – 1,89 (м, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,49 – 1,32 (м, 3H), 1,33 – 1,08 (м, 3H), 0,65 – 0,33 (м, 1H).
781	685,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,16 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,75 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 – 4,75 (м, 1H), 4,65 – 4,51 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,84 – 3,59 (м, 3H), 3,58 – 3,45 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,46 – 2,20 (м, 3H), 2,04 – 1,89 (м, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,49 – 1,32 (м, 3H), 1,33 – 1,08 (м, 3H), 0,65 – 0,33 (м, 1H).
782	628,3	Н/Д

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
783	685,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,06 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,87 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,20 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,93 – 4,76 (м, 1H), 4,68 – 4,49 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,77 (м, 1H), 3,75 – 3,68 (м, 1H), 3,67 – 3,46 (м, 3H), 3,20 – 3,02 (м, 1H), 2,48 – 2,38 (м, 1H), 2,39 – 2,24 (м, 2H), 2,04 – 1,86 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,47 – 1,36 (м, 1H), 1,35 – 1,20 (м, 3H), 1,25 (д, 3H), 0,63 – 0,36 (м, 1H).
784	721,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,16 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 3H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 74,8 Гц, 1H), 5,22 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,96 – 4,78 (м, 1H), 4,72 – 4,62 (м, 1H), 4,63 – 4,53 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,70 – 3,50 (м, 3H), 3,49 – 3,35 (м, 1H), 2,42 – 2,20 (м, 4H), 2,05 – 1,88 (м, 2H), 1,51 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 – 1,33 (м, 1H), 1,32 – 1,08 (м, 3H), 0,53 (д, J = 12,0 Гц, 1H).
785	684,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,48 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,26 – 5,96 (м, 1H), 4,96 – 4,76 (м, 1H), 4,59 – 4,34 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,97 – 3,78 (м, 4H), 3,75 – 3,66 (м, 1H), 3,63 – 3,46 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,24 – 2,06 (м, 1H), 2,01 – 1,88 (м, 1H), 1,83 – 1,70 (м, 2H), 1,69 – 1,53 (м, 1H), 1,52 – 1,33 (м, 5H), 1,25 (с, 3H), 1,21 – 1,06 (м, 1H), 1,04 (с, 3H).
786	630,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 4H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,13 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,88 – 4,74 (м, 1H), 4,49 – 4,33 (м, 1H), 4,12 (д, J = 1,4 Гц, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,97 – 3,81 (м, 3H), 3,79 – 3,71 (м, 1H), 3,38 – 3,11 (м, 1H), 2,04 – 1,85 (м, 2H), 1,74 – 1,55 (м, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,26 (м, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,13 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,10 – 1,00 (м, 3H), 0,95 (с, 3H).
787	626,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,88 (с, 1H), 8,02 (с, 3H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,72 – 4,60 (м, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,94 – 3,76 (м, 1H), 3,77 – 3,66 (м, 1H), 3,62 – 3,46 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,02 – 1,83 (м, 3H), 1,83 – 1,75 (м, 1H), 1,75 – 1,56 (м, 4H), 1,56 – 1,42 (м, 2H), 1,42 – 1,32 (м, 1H), 1,32 – 1,22 (м, 1H), 1,23 – 1,14 (м, 1H), 1,01 – 0,67 (м, 4H), 0,55 – 0,41 (м, 1H).
788	707,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,11 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,51 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,23 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,97 – 4,76 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,73 – 3,68 (м, 4H), 3,63 – 3,48 (м, 5H), 3,37 (с, 3H), 2,83 (дд, J = 12,5, 7,9 Гц, 1H), 2,03 – 1,88 (м, 1H), 1,84 – 1,69 (м, 1H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,50 – 1,33 (м, 1H), 1,29 – 1,12 (м, 2H), 0,74 – 0,46 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
789	699,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,99 – 4,87 (м, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,07 – 3,97 (м, 1H), 3,74 – 3,68 (м, 1H), 3,65 – 3,40 (м, 7H), 3,37 (с, 3H), 2,71 – 2,55 (м, 1H), 2,46 – 2,25 (м, 2H), 2,04 – 1,87 (м, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,48 – 1,34 (м, 2H), 1,27 – 1,16 (м, 2H), 1,14 – 0,96 (м, 2H), 0,66 – 0,53 (м, 1H), 0,53 – 0,38 (м, 1H).
790	683,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 3H), 7,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,32 – 5,10 (м, 1H), 5,00 – 4,77 (м, 2H), 4,10 – 3,93 (м, 1H), 3,65 – 3,24 (м, 6H), 2,67 – 2,56 (м, 2H), 2,43 – 2,34 (м, 2H), 1,87 – 1,62 (м, 2H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,68 – 1,31 (м, 2H), 1,32 – 1,13 (м, 1H), 1,20 (д, J = 6,9 Гц, 4H), 1,08 (д, J = 43,1 Гц, 3H), 0,70 – 0,32 (м, 2H).
791	687,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 3H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,13 – 4,99 (м, 1H), 5,00 – 4,87 (м, 1H), 4,87 – 4,77 (м, 1H), 4,08 – 3,97 (м, 1H), 3,68 – 3,48 (м, 1H), 3,45 – 3,27 (м, 1H), 3,07 – 2,81 (м, 1H), 2,70 – 2,58 (м, 1H), 2,45 – 2,25 (м, 4H), 1,96 – 1,72 (м, 1H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,66 – 1,32 (м, 2H), 1,30 – 1,14 (м, 3H), 1,15 – 0,97 (м, 3H), 0,64 – 0,53 (м, 1H), 0,53 – 0,38 (м, 1H).
792	652,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,03 (с, 3H), 7,42 (дд, J = 2,7, 1,1 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,58 – 5,44 (м, 1H), 5,22 – 5,02 (м, 2H), 5,01 – 4,82 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,08 – 4,01 (м, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,51 – 3,21 (м, 1H), 3,11 – 2,90 (м, 1H), 2,37 – 2,24 (м, 1H), 2,18 – 1,87 (м, 3H), 1,68 – 1,56 (м, 1H), 1,54 (к, J = 5,3 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,28 (м, 1H), 1,22 (дт, J = 6,9, 2,0 Гц, 3H), 0,92 – 0,76 (м, 1H), 0,73 – 0,56 (м, 1H), 0,54 – 0,41 (м, 2H).
793	691,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,51 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,31 – 5,16 (м, 1H), 4,96 – 4,77 (м, 1H), 4,66 – 4,54 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,93 – 3,44 (м, 7H), 3,44 – 3,25 (м, 2H), 2,89 – 2,76 (м, 1H), 1,87 – 1,63 (м, 2H), 1,52 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 1,21 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,34 – 1,05 (м, 1H), 0,77 – 0,43 (м, 1H).
794	695,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 3H), 7,51 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,23 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,11 – 4,91 (м, 1H), 4,92 – 4,78 (м, 1H), 4,66 – 4,51 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,48 – 3,29 (м, 2H), 3,01 – 2,87 (м, 1H), 2,89 – 2,76 (м, 1H), 2,43 – 2,20 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2H), 2,08 – 1,71 (м, 3H), 1,52 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,50 – 1,32 (м, 2H), 1,30 – 1,13 (м, 2H), 0,71 – 0,45 (м, 1H).
795	632,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (с, 3H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,73 – 5,18 (м, 2H), 5,20 – 5,07 (м, 1H), 4,97 (дт, J = 10,9, 5,2 Гц, 1H), 4,82 (ddq, J = 13,6, 8,8, 4,9, 4,3 Гц, 1H), 4,52 – 4,33 (м, 1H), 4,12 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,48 – 3,27 (м, 1H), 3,11 – 2,93 (м, 1H), 2,31 (дт, J = 11,6, 5,8 Гц, 1H), 2,06 – 1,84 (м, 2H), 1,74 – 1,54 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,36 (тд, J = 12,8, 5,1 Гц, 3H), 1,25 – 1,19 (м, 6H), 1,16 – 1,01 (м, 4H), 0,95 (д, J = 1,9 Гц, 3H).
796	705,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,15 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,20 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02 – 4,88 (м, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 4,79 – 4,13 (м, 3H), 4,10 – 3,91 (м, 1H), 3,44 – 3,29 (м, 1H), 3,19 – 2,91 (м, 1H), 2,90 – 2,77 (м, 1H), 1,85 – 1,63 (м, 3H), 1,64 – 1,54 (м, 1H), 1,53 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,51 – 1,28 (м, 3H), 1,34 – 1,23 (м, 2H), 1,20 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,16 – 0,95 (м, 2H), 0,64 – 0,38 (м, 2H).
797	721,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,15 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,21 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,52 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (дд, J = 9,7, 3,6 Гц, 2H), 5,21 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,00 – 4,88 (м, 1H), 4,88 – 4,76 (м, 1H), 4,09 – 3,97 (м, 1H), 3,95 – 3,75 (м, 1H), 3,75 – 3,64 (м, 1H), 3,66 – 3,47 (м, 4H), 3,46 – 3,39 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,83 (дд, J = 12,6, 7,9 Гц, 1H), 2,02 – 1,87 (м, 1H), 1,82 – 1,66 (м, 1H), 1,53 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,51 – 1,32 (м, 4H), 1,28 – 1,16 (м, 2H), 1,16 – 0,94 (м, 2H), 0,52 (д, J = 32,5 Гц, 2H).
798	681,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,31 – 7,23 (м, 2H), 5,21 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,02 – 4,76 (м, 2H), 4,02 (с, 1H), 3,81 – 3,71 (м, 1H), 3,68 – 3,31 (м, 2H), 3,26 – 3,14 (м, 1H), 2,73 – 2,56 (м, 2H), 2,44 – 2,28 (м, 2H), 2,03 – 1,80 (м, 4H), 1,57 – 1,36 (м, 3H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,28 – 1,14 (м, 2H), 1,14 – 0,96 (м, 2H), 0,86 – 0,73 (м, 1H), 0,66 – 0,35 (м, 2H).
799	628,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,17 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,89 (с, 3H), 7,36 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,17 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,81 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,73 – 4,61 (м, 1H), 4,50 – 4,31 (м, 1H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,11 (д, J = 2,5 Гц, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,89 – 3,73 (м, 2H), 3,44 – 3,23 (м, 2H), 2,27 – 2,12 (м, 1H), 2,06 – 1,93 (м, 1H), 1,88 – 1,66 (м, 3H), 1,66 – 1,52 (м, 3H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 – 1,26 (м, 4H), 1,20 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,17 – 0,91 (м, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
800	630,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,13 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 5,07 – 4,90 (м, 2H), 4,92 – 4,75 (м, 1H), 4,53 – 4,31 (м, 2H), 4,12 (д, J = 1,9 Гц, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,90 – 3,54 (м, 5H), 3,49 – 3,28 (м, 4H), 2,09 – 1,97 (м, 1H), 1,98 – 1,86 (м, 2H), 1,75 – 1,53 (м, 2H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 – 1,26 (м, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,27 – 1,15 (м, 2H), 1,15 – 0,99 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
801	676,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,29 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,56 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,92 – 6,87 (м, 1H), 5,64 – 5,41 (м, 1H), 5,22 – 4,99 (м, 2H), 4,10 (д, J = 1,4 Гц, 3H), 4,09 – 3,92 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,65 (д, J = 12,4 Гц, 3H), 3,56 – 3,48 (м, 4H), 3,45 – 3,17 (м, 3H), 3,12 – 2,95 (м, 1H), 2,28 – 1,91 (м, 2H), 1,83 – 1,68 (м, 1H), 1,67 – 1,57 (м, 0H), 1,54 (к, J = 5,2 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,31 – 1,18 (м, 1H), 0,90 – 0,81 (м, 1H), 0,73 – 0,58 (м, 1H), 0,55 – 0,43 (м, 2H).
802	678,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 3H), 7,63 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,28 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,79 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,19 (дд, J = 28,0, 14,6 Гц, 1H), 5,07 (п, J = 8,6, 6,8 Гц, 1H), 4,72 – 4,25 (м, 4H), 4,23 – 4,16 (м, 1H), 4,14 – 3,82 (м, 4H), 3,83 – 3,74 (м, 1H), 3,44 – 3,33 (м, 1H), 3,31 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 2,28 – 2,02 (м, 1H), 2,03 – 1,90 (м, 1H), 1,83 – 1,59 (м, 3H), 1,55 (к, J = 5,1 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,26 (м, 1H), 1,21 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,92 – 0,78 (м, 1H), 0,75 – 0,55 (м, 1H), 0,55 – 0,45 (м, 2H).
803	662,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,34 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,56 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,01 – 6,92 (м, 1H), 5,51 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,25 – 5,10 (м, 1H), 5,05 (дк, J = 9,3, 7,1, 6,2 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 5H), 3,82 (с, 3H), 3,75 (д, J = 11,3 Гц, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,38 – 3,15 (м, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,22 – 2,01 (м, 1H), 1,99 – 1,77 (м, 2H), 1,67 – 1,57 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,17 (м, 1H), 0,91 – 0,77 (м, 1H), 0,72 – 0,55 (м, 1H), 0,53 – 0,44 (м, 2H).
804	676,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,80 (с, 0H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,41 – 7,20 (м, 2H), 5,79 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,19 (дд, J = 28,0, 14,6 Гц, 1H), 5,12 – 4,94 (м, 1H), 4,31 – 4,09 (м, 1H), 3,84 – 3,73 (м, 1H), 3,65 – 3,51 (м, 2H), 3,47 – 3,34 (м, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,20 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 2,71 – 2,62 (м, 1H), 2,62 – 2,54 (м, 1H), 2,28 – 2,05 (м, 1H), 2,07 – 1,79 (м, 3H), 1,74 – 1,59 (м, 2H), 1,59 – 1,49 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,40 – 1,26 (м, 2H), 0,86 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 0,74 – 0,42 (м, 4H).
805	664,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 3H), 7,75 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,95 – 5,72 (м, 1H), 5,20 (дд, J = 28,0, 14,6 Гц, 1H), 5,06 (п, 1H), 4,76 – 4,15 (м, 2H), 4,10 – 3,98 (м, 1H), 3,45 – 3,27 (м, 1H), 3,26 – 2,77 (м, 2H), 2,31 – 2,04 (м, 2H), 2,05 – 1,87 (м, 1H), 1,88 – 1,51 (м, 4H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,43 – 1,24 (м, 2H), 1,22 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,12 – 1,02 (м, 1H), 1,02 – 0,92 (м, 2H), 0,92 – 0,80 (м, 1H), 0,77 – 0,59 (м, 1H), 0,59 – 0,41 (м, 3H).
806	680,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 3H), 7,81 (с, 1H), 7,50 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,94 – 5,78 (м, 1H), 5,21 (дд, J = 28,0, 14,6 Гц, 1H), 5,06 (п, 1H), 4,08 – 4,00 (м, 1H), 3,97 – 3,75 (м, 3H), 3,71 (дт, J = 6,5, 3,1 Гц, 1H), 3,66 – 3,49 (м, 1H), 3,48 – 3,38 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,33 – 2,04 (м, 1H), 2,03 – 1,85 (м, 1H), 1,85 – 1,70 (м, 1H), 1,70 – 1,60 (м, 1H), 1,59 – 1,51 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,18 (м, 2H), 1,12 – 0,92 (м, 2H), 0,91 – 0,79 (м, 1H), 0,75 – 0,59 (м, 1H), 0,58 – 0,43 (м, 3H).
807	683,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 3H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,26 (д, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 – 4,85 (м, 1H), 4,86 – 4,74 (м, 1H), 4,08 – 3,98 (м, 1H), 3,95 – 3,44 (м, 4H), 3,25 – 3,09 (м, 1H), 3,10 – 2,83 (м, 1H), 2,72 – 2,57 (м, 1H), 2,47 – 2,23 (м, 2H), 1,94 – 1,71 (м, 3H), 1,66 – 1,53 (м, 1H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,50 – 1,34 (м, 2H), 1,30 – 1,14 (м, 1H), 1,20 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,17 – 0,94 (м, 2H), 0,69 – 0,34 (м, 2H).
808	681,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 3H), 8,08 (с, 3H), 7,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,21 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,01 – 4,74 (м, 2H), 4,71 – 4,24 (м, 2H), 4,08 – 3,97 (м, 1H), 3,89 – 3,09 (м, 1H), 2,70 – 2,57 (м, 1H), 2,45 – 2,23 (м, 2H), 1,92 – 1,72 (м, 3H), 1,68 – 1,56 (м, 1H), 1,51 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,48 – 1,45 (м, 2H), 1,28 – 1,14 (м, 2H), 1,14 – 0,95 (м, 2H), 0,65 – 0,38 (м, 2H).
809	707,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,20 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,05 – 4,70 (м, 2H), 4,61 – 4,44 (м, 0,5H), 4,35 – 4,20 (м, 0,5H), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,88 (м, 1H), 3,87 – 3,63 (м, 2H), 3,43 – 3,34 (м, 0,5H), 3,18 - 3,13 (м, 0,3H), 2,83 – 2,70 (м, 0,4H), 2,71 – 2,56 (м, 1H), 2,44 – 2,25 (м, 2H), 2,06 – 1,89 (м, 1H), 1,90 – 1,73 (м, 1H), 1,73 – 1,56 (м, 5H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,46 – 1,31 (м, 3H), 1,28 – 1,09 (м, 1H), 1,07 – 0,96 (м, 1H), 0,95 – 0,76 (м, 1H), 0,63 – 0,47 (м, 1H), 0,46 – 0,20 (м, 1H).
810	695,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,22 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (с, 0,5H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,30 (с, 0,5H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,16 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,05 – 4,94 (м, 0,4H), 4,95 – 4,79 (м, 2H), 4,61 – 4,44 (м, 0,6H), 4,25 – 4,13 (м, 1H), 4,07 – 3,98 (м, 1H), 3,98 – 3,85 (м, 3H), 3,82 – 3,66 (м, 1H), 3,43 – 3,21 (м, 1H), 3,21 – 2,96 (м, 0,5H), 2,85 – 2,71 (м, 0,5H), 2,40 – 2,23 (м, 2H), 2,06 – 1,89

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(м, 1H), 1,89 – 1,71 (м, 1H), 1,73 – 1,56 (м, 3H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,48 – 1,35 (м, 3H), 1,39 – 0,90 (м, 4H), 0,63 – 0,36 (м, 2H).
811	681,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,04 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,20 (м, 1H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,89 (м, 0,6H), 4,85 – 4,71 (м, 1H), 4,65 – 4,43 (м, 1H), 4,30 – 4,17 (м, 0,7H), 4,09 (с, 3H), 3,68 – 3,44 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,66 – 2,55 (м, 0,6H), 2,45 – 2,30 (м, 3H), 2,03 – 1,91 (м, 2H), 1,81 – 1,73 (м, 4H), 1,55 (с, 3H), 1,48 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,46 – 1,32 (м, 1H), 1,23 – 1,07 (м, 1H), 0,70 – 0,45 (м, 1H).
812	711,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,04 – 4,75 (м, 2H), 4,64 – 4,43 (м, 0,57H, ротамер), 4,27 – 4,11 (м, 0,53H, ротамер), 4,10 – 3,98 (м, 1H), 3,83 – 3,63 (м, 0,56H, ротамер), 3,59 – 3,14 (м, 4H), 2,82 – 2,72 (м, 0,56H, ротамер), 2,70 – 2,58 (м, 1H), 2,44 – 2,27 (м, 2H), 2,06 – 1,89 (м, 1H), 1,91 – 1,73 (м, 1H), 1,72 – 1,56 (м, 1H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,48 – 1,38 (м, 1H), 1,30 – 1,06 (м, 3H), 1,05 – 0,87 (м, 1H), 0,66 – 0,51 (м, 1H), 0,52 – 0,35 (м, 1H).
813	701,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,62 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,18 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,03 – 4,86 (м, 1H), 4,86 – 4,71 (м, 1H), 4,62 – 4,38 (м, 0,48H, ротамер), 4,28 – 4,11 (м, 1H), 4,09 – 3,97 (м, 1H), 3,90 – 3,32 (м, 3H), 3,21 – 2,97 (м, 0,34H, ротамер), 2,72 – 2,60 (м, 2H), 2,39 – 2,26 (м, 2H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,04 – 1,91 (м, 1H), 1,90 – 1,72 (м, 1H), 1,60 (д, J = 39,2 Гц, 1H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,59 – 1,41 (м, 3H), 1,41 – 1,31 (м, 1H), 1,29 – 1,13 (м, 3H), 1,13 – 1,01 (м, 1H), 1,01 – 0,83 (м, 5H), 0,63 – 0,52 (м, 1H), 0,51 – 0,40 (м, 1H).
814	731,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,63 – 5,44 (м, 0,62H, ротамер), 5,31 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,25 – 5,14 (м, 0,42H, ротамер), 4,99 (м, 0,53H, ротамер), 4,60 – 4,42 (м, 0,47H, ротамер), 4,29 – 4,12 (м, 0,59H, ротамер), 4,09 – 3,97 (м, 1H), 3,85 – 3,65 (м, 0H), 3,45 – 3,03 (м, 1H), 2,86 – 2,71 (м, 1H), 2,69 – 2,58 (м, 1H), 2,55 – 2,41 (м, 1H), 2,05 – 1,91 (м, 1H), 1,89 – 1,72 (м, 2H), 1,70 – 1,53 (м, 5H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 – 1,13 (м, 2H), 1,11 – 0,89 (м, 2H), 0,65 – 0,33 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
815	628,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,30 (с, 0H), 7,23 (с, 1H), 7,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,16 (п, J = 9,4, 6,8 Гц, 1H), 5,08 – 4,88 (м, 0,42H, ротамер), 4,74 – 4,62 (м, 0,62H, ротамер), 4,61 – 4,44 (м, 2H), 4,29 – 4,18 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,91 – 3,41 (м, 2H), 3,42 – 3,23 (м, 3H), 3,21 – 3,00 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,08 – 1,91 (м, 2H), 1,90 – 1,78 (м, 1H), 1,74 – 1,64 (м, 2H), 1,62 – 1,52 (м, 3H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,29 (м, 1H), 1,29 – 1,20 (м, 1H), 1,19 – 1,07 (м, 1H), 0,99 – 0,86 (м, 1H).
816	654,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,95 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,18 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,07 – 4,76 (м, 2H), 4,60 – 4,46 (м, 0,78H, ротамер), 4,25 – 4,15 (м, 0,78H, ротамер), 4,08 – 3,98 (м, 1H), 3,80 – 3,54 (м, 2H), 3,38 (м, 0,23H, ротамер), 3,15 (м, 0,25H, ротамер), 2,86 – 2,72 (м, 0,40H, ротамер), 2,68 – 2,59 (м, 1H), 2,40 – 2,24 (м, 3H), 2,17 – 2,06 (м, 1H), 2,03 – 1,90 (м, 1H), 1,88 – 1,72 (м, 1H), 1,65 (с, 1H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 – 1,41 (м, 2H), 1,41 (с, 1H), 1,32 – 1,14 (м, 3H), 1,13 – 1,03 (м, 1H), 1,02 – 0,85 (м, 5H), 0,63 – 0,52 (м, 1H), 0,49 – 0,39 (м, 1H).
817	654,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 45,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,09 – 4,94 (м, 1H), 4,84 – 4,64 (м, 2H), 4,64 – 4,47 (м, 2H), 4,35 – 4,21 (м, 4H), 4,20 – 4,02 (м, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,92 – 3,73 (м, 2H), 3,70 – 3,50 (м, 2H), 3,48 – 3,21 (м, 1H), 3,22 – 3,07 (м, 0,56H, ротамер), 3,03 (с, 3H), 2,85 – 2,71 (м, 0,44H, ротамер), 2,06 – 1,92 (м, 1H), 1,91 – 1,78 (м, 1H), 1,73 – 1,59 (м, 4H), 1,58 – 1,47 (м, 1H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,39 – 1,31 (м, 1H), 1,30 – 1,13 (м, 1H), 0,92 – 0,81 (м, 1H), 0,78 – 0,57 (м, 2H), 0,52 – 0,39 (м, 1H).
818	707,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,21 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,16 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,08 – 4,92 (м, 0,58H, ротамер), 4,94 – 4,78 (м, 2H), 4,61 – 4,45 (м, 0,47H, ротамер), 4,38 – 4,14 (м, 0,61H, ротамер), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,87 (м, 1H), 3,82 – 3,38 (м, 4H), 2,87 – 2,70 (м, 0,60H, ротамер), 2,42 – 2,22 (м, 2H), 2,06 – 1,92 (м, 1H), 1,89 – 1,75 (м, 1H), 1,72 – 1,55 (м, 1H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,46 – 1,36 (м, 2H), 1,33 – 1,22 (м, 1H), 1,21 – 1,09 (м, 2H), 1,08 – 0,96 (м, 1H), 0,95 – 0,82 (м, 1H), 0,63 – 0,45 (м, 1H), 0,41 – 0,27 (м, 1H).
819	723,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,19 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,95 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,93 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,22 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,07 – 4,76 (м, 2H), 4,63 – 4,42 (м, 0,35H, ротамер), 4,32 – 4,20 (м, 0,33H, ротамер), 3,99 (с, 3H), 3,97 – 3,88 (м, 1H), 3,86 – 3,56 (м, 5H), 3,45 – 3,04 (м, 0,36H, ротамер), 2,72 – 2,62 (м, 1H), 2,46 – 2,40 (м, 3H), 2,05 – 1,90 (м, 1H), 1,91 – 1,77 (м, 1H), 1,72 – 1,55 (м, 5H), 1,51 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 – 1,30 (м, 2H), 1,31 – 1,10 (м, 2H), 1,08

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		– 0,97 (м, 1H), 0,96 – 0,80 (м, 1H), 0,65 – 0,46 (м, 1H), 0,44 – 0,24 (м, 1H).
820	761,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,15 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,81 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,64 – 7,61 (м, 2H), 7,55 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (кд, J = 4,5, 1,4 Гц, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,03 – 4,90 (м, 1H), 4,90 – 4,76 (м, 1H), 4,61 – 4,44 (м, 0,52H, ротамер), 4,25 – 4,12 (м, 0,80H, ротамер), 4,08 – 3,99 (м, 1H), 3,96 – 3,51 (м, 4H), 3,44 – 3,23 (м, 0,50H, ротамер), 3,21 – 2,97 (м, 0,71H, ротамер), 2,84 – 2,70 (м, 1H), 2,71 – 2,63 (м, 1H), 2,44 – 2,37 (м, 2H), 2,03 – 1,93 (м, 1H), 1,89 – 1,77 (м, 1H), 1,70 – 1,55 (м, 2H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,30 – 1,16 (м, 2H), 1,14 – 0,93 (м, 3H), 0,62 – 0,52 (м, 1H), 0,51 – 0,37 (м, 1H).
821	714,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,38 (к, J = 15,8 Гц, 1H), 5,26 – 5,08 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 3,75 – 3,67 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,00 (дк, J = 25,9, 13,4 Гц, 3H), 2,64 – 2,54 (м, 1H), 2,26 (к, J = 13,0 Гц, 2H), 2,11 – 2,01 (м, 1H), 1,94 (с, 1H), 1,84 (с, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,55 – 1,41 (м, 3H), 1,28 (дд, J = 15,0, 9,1 Гц, 2H), 1,17 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 1,08 (с, 1H).
822	750,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,38 (к, J = 15,6 Гц, 1H), 5,26 – 5,06 (м, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,00 (м, J = 26,0, 13,4 Гц, 2H), 2,58 (с, 1H), 2,25 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 2,12 – 2,00 (м, 2H), 1,94 (д, J = 16,9 Гц, 2H), 1,85 (с, 1H), 1,76 (с, 2H), 1,47 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,25 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 1,19 (с, 1H), 1,08 (с, 1H).
823	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,93 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,52 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,37 – 5,25 (м, 1H), 5,20 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,71 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,60 – 3,49 (м, 2H), 3,43 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,03 (с, 2H), 1,96 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 1,84 (с, 1H), 1,82 – 1,71 (м, 2H), 1,54 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 1,44 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,28 (м, J = 15,3, 11,5, 5,8 Гц, 2H), 1,03 (к, J = 4,6, 3,5 Гц, 1H), 0,96 (дд, J = 6,1, 3,2 Гц, 1H), 0,59 (м, J = 6,1, 3,9 Гц, 1H), 0,47 – 0,36 (м, 1H).
824	738,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,49 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,24 – 8,08 (м, 4H), 8,05 – 7,98 (м, 1H), 7,93 – 7,82 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,86 (т, J = 74,9 Гц, 1H), 5,30 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,88 (т, J = 11,4 Гц, 1H), 4,67 (м, J = 6,3, 3,2 Гц, 1H), 4,63 – 4,52 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,84 (дд, J = 12,7, 8,1 Гц, 1H), 2,60 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 2,03 – 1,85 (м, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,56 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,52 – 1,32 (м, 2H), 1,24 (д, J = 30,6 Гц, 1H), 1,17 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 0,60 (д, J = 12,4 Гц, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
825	669,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,34 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,17 – 8,05 (м, 2H), 7,97 (с, 3H), 7,44 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,30 – 7,19 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,29 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,88 (т, J = 12,4 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,71 (д, J = 5,8 Гц, 4H), 3,37 (с, 4H), 2,34 (м, J = 4,5, 3,8, 2,7 Гц, 1H), 2,30 – 2,15 (м, 1H), 1,94 (т, J = 11,3 Гц, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 2H), 1,47 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 1,37 – 1,14 (м, 3H), 0,48 (д, J = 12,4 Гц, 1H).
826	634,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,75 (с, 2H), 8,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 10,5, 7,2 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,21 – 5,13 (м, 1H), 5,06 – 4,97 (м, 1H), 4,93 – 4,82 (м, 1H), 4,75 (м, J = 21,1, 10,8, 5,7 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,89 (м, J = 9,9, 5,5 Гц, 1H), 3,46 (с, 1H), 2,98 (дд, J = 38,9, 26,4 Гц, 3H), 1,98 – 1,80 (м, 2H), 1,74 – 1,60 (м, 4H), 1,56 (м, J = 8,2, 4,8 Гц, 2H), 1,48 – 1,39 (м, 3H), 1,30 – 1,20 (м, 2H), 1,13 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 1,06 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 0,86 (к, J = 3,9 Гц, 1H), 0,70 (д, J = 24,1 Гц, 2H), 0,48 (д, J = 6,3 Гц, 1H).
827	646,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,06 (с, 2H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 2H), 4,69 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,04 (к, J = 7,1 Гц, 0H), 3,87 (дт, J = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 3,37 (д, J = 10,6 Гц, 3H), 1,89 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 1,69 (дд, J = 32,6, 15,3 Гц, 6H), 1,57 (дт, J = 8,3, 4,4 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 – 1,22 (м, 1H), 1,18 (т, J = 7,1 Гц, 0H), 0,87 (п, J = 4,1 Гц, 1H), 0,79 – 0,60 (м, 2H), 0,53 – 0,44 (м, 1H).
828	716,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,51 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,17 – 8,09 (м, 1H), 8,06 – 8,00 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 – 7,84 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,38 – 7,28 (м, 2H), 5,29 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,95 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,04 (м, J = 7,1, 3,9 Гц, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,84 (дд, J = 12,7, 8,0 Гц, 1H), 2,61 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,77 (дд, J = 6,3, 3,0 Гц, 2H), 1,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,54 – 1,45 (м, 3H), 1,40 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 1,33 – 1,16 (м, 3H), 1,16 – 0,99 (м, 2H), 0,56 (с, 1H), 0,48 (с, 1H).
829	715,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,28 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 16,6, 9,0 Гц, 2H), 7,36 – 7,25 (м, 2H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,01 – 4,88 (м, 1H), 4,88 – 4,78 (м, 1H), 4,03 (тд, J = 7,1, 3,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,75 – 3,66 (м, 1H), 2,92 (дд, J = 12,5, 7,7 Гц, 2H), 2,56 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 1,92 (с, 2H), 1,77 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,48 (с, 2H), 1,37 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 1,30 – 1,17 (м, 2H), 1,17 – 0,99 (м, 2H), 0,54 (с, 1H), 0,47 (с, 1H).
830	699,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,29 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,63 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 5,22 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,89 – 4,79 (м, 1H), 4,03 (м, J = 7,3, 4,0 Гц, 1H), 2,92 (дд, J = 12,8, 7,9 Гц, 2H), 2,56 (д, J = 9,1 Гц,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2H), 1,85 – 1,64 (м, 4H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 1,38 (с, 2H), 1,31 – 1,16 (м, 5H), 1,09 (дд, J = 20,7, 10,2 Гц, 3H), 0,50 (д, J = 34,4 Гц, 2H).
831	685,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,34 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,45 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,36 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 11,9 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,15 (м, J = 7,4, 4,3 Гц, 2H), 2,39 (м, J = 11,9, 5,2 Гц, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,48 (д, J = 6,9 Гц, 5H), 0,50 (д, J = 13,6 Гц, 2H).
832	713,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,39 (с, 1H), 8,16 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J = 8,5, 6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (м, 2H), 7,38 – 7,31 (м, 2H), 7,25 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 5,95 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 15,7 Гц, 2H), 4,04 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,95 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 1,75 (дд, J = 17,1, 8,5 Гц, 4H), 1,57 (с, 4H), 1,33 (с, 0H), 1,29 – 1,22 (м, 1H), 1,22 – 1,14 (м, 5H), 1,10 (д, J = 6,6 Гц, 0H), 1,00 (с, 1H), 0,75 (с, 1H), 0,51 (с, 1H).
833	729,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,39 (с, 1H), 8,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (м, J = 8,4, 6,8, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,63 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 5,96 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,90 – 4,73 (м, 2H), 3,70 (дд, J = 6,6, 3,3 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,01 – 2,89 (м, 1H), 2,61 (м, J = 12,2, 3,9 Гц, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,73 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,32 (с, 1H), 1,10 (п, J = 8,2, 7,2 Гц, 1H), 1,01 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 0,77 (с, 1H), 0,52 (д, J = 10,2 Гц, 1H).
834	682,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,78 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,19 (дд, J = 27,6, 14,4 Гц, 1H), 5,12 – 5,01 (м, 1H), 4,57 (ддд, J = 15,3, 9,4, 5,6 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,23 – 2,01 (м, 1H), 1,96 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 1,78 (дт, J = 12,4, 4,7 Гц, 2H), 1,63 (с, 0H), 1,54 (к, J = 5,3 Гц, 1H), 1,49 – 1,40 (м, 4H), 1,33 (с, 1H), 0,86 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 0,78 (дт, J = 13,3, 6,9 Гц, 1H), 0,65 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 0,57 – 0,46 (м, 2H).
835	666,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,31 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,84 – 5,71 (м, 1H), 5,19 (дд, J = 27,7, 14,4 Гц, 1H), 5,06 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,57 (ддд, J = 15,3, 9,4, 5,7 Гц, 1H), 2,24 – 2,01 (м, 1H), 1,96 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 1,76 (дд, J = 16,2, 12,9 Гц, 2H), 1,69 – 1,58 (м, 1H), 1,54 (к, J = 5,3 Гц, 1H), 1,49 – 1,40 (м, 4H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 0H), 1,21 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,86 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 0,79 (дт, J = 13,4, 6,5 Гц, 0H), 0,65 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 0,57 – 0,46 (м, 2H).
836	733,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,39 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,31 – 7,25 (м, 2H), 5,41 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,96 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 4,89 – 4,79 (м, 1H), 4,02 (м, J

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		= 7,1, 3,7 Гц, 1H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,61 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H), 2,21 – 2,10 (м, 2H), 1,91 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 1,76 (с, 2H), 1,52 (с, 2H), 1,47 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,40 – 1,22 (м, 3H), 1,19 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 1,10 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 1,01 (с, 1H), 0,44 (д, J = 25,2 Гц, 2H).
837	682,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,33 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,77 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,23 (дд, J = 27,4, 14,6 Гц, 1H), 5,15 – 5,04 (м, 1H), 4,60 (м, J = 15,0, 9,7, 5,6 Гц, 1H), 4,51 – 4,43 (м, 1H), 4,31 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,71 (м, J = 6,4, 3,0 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,23 (д, J = 19,4 Гц, 1H), 2,18 – 2,04 (м, 1H), 1,96 (дд, J = 18,7, 9,5 Гц, 3H), 1,76 (с, 2H), 1,68 – 1,58 (м, 2H), 1,56 (м, J = 8,3, 4,6 Гц, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,31 (м, 1H), 0,91 – 0,81 (м, 1H), 0,66 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 0,63 – 0,55 (м, 2H), 0,51 (м, J = 6,8, 5,8, 3,6 Гц, 1H).
838	717,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,27 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 3H), 7,81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 5,23 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,02 (м, J = 7,0, 3,9 Гц, 1H), 2,47 (с, 4H), 1,74 (к, J = 12,9, 11,6 Гц, 4H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 7H), 1,20 (д, J = 6,9 Гц, 5H), 1,15 – 0,98 (м, 3H), 0,60 – 0,39 (м, 3H).
839	712,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,52 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,19 – 8,09 (м, 2H), 8,07 – 8,00 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,73 - 7,62 (м, 1H), 7,39 – 7,30 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 5,29 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02 – 4,89 (м, 0,5H), 4,84 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,52 (с, 0,43H), 4,18 (с, 0,5H), 4,08 – 3,98 (м, 1H), 3,85 - 3,72 (м, 1H), 3,20 - 3,01 (м, 1H), 2,84 (дд, J = 12,7, 8,0 Гц, 1H), 2,61 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 1,94 (д, J = 20,1 Гц, 2H), 1,79 (д, J = 22,6 Гц, 2H), 1,65 (с, 2H), 1,57 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,49 (д, J = 11,4 Гц, 2H), 1,41 (с, 1H), 1,24 (с, 2H), 1,09 (с, 2H), 0,55 (с, 1H), 0,47 (с, 1H).
840	714,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 0,36H), 5,20 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 6,9 Гц, 0,27H), 4,85 (с, 1H), 4,63 – 4,49 (м, 2H), 4,17 (с, 0,5H), 3,83 - 3,69 (м, 0,5H), 3,15 (дд, J = 7,2, 4,0 Гц, 0,5H), 2,77 (с, 0,28H), 2,66 – 2,60 (м, 1H), 2,60 – 2,54 (м, 1H), 2,38 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 2,03 – 1,90 (м, 2H), 1,76 (с, 3H), 1,74 - 1,57 (м, 3H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,46 - 1,42 (м, 2H), 1,33 – 1,16 (м, 3H), 0,85 (с, 2H), 0,52 (с, 2H).
841	711,1	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,02 – 8,89 (м, 1H), 8,37 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,80 – 7,57 (м, 1H), 7,54 (дд, J = 8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,45 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 5,09 – 4,92 (м, 2H), 4,83 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 4,53 (с, 0,42H), 4,19 (с, 0,45H), 4,04 (м, J = 8,5, 4,2 Гц, 2H), 3,82 - 3,72 (м, 1H), 3,19 - 3,08 (м, 1H), 2,77 (с, 0,32H), 2,59 (д, J = 13,1 Гц, 0,37H), 2,42 – 2,35 (м, 1H), 2,31 – 2,19 (м, 1H), 2,02 – 1,89 (м, 2H),

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,76 (с, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 - 1,15 (м, 2H), 1,23 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 0,46 (с, 2H).
842	715,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,25 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 5,00 (с, 0,48H), 4,86 (м, J = 14,8, 7,8 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,55 - 4,48 (м, 0,56H) 4,23 (с, 0,41H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,40 (с, 1H), 3,31 - 3,21 (м, 1H), 3,14 (с, 0,34H), 2,75 (д, J = 10,7 Гц, 0,62H), 2,68 (м, J = 10,7, 7,5, 4,7 Гц, 1H), 2,46 (с, 1H), 1,98 (дд, J = 12,5, 7,2 Гц, 2H), 1,90 – 1,73 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,40 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 1,24 (с, 1H), 0,56 (с, 1H).
843	711,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,20 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 16,6, 7,1 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,52 (с, 0,45H), 4,18 (с, 0,44H), 4,06 – 3,99 (м, 1H), 3,81 - 3,71 (м, 0,89H), 3,20 - 3,10 (м, 1H), 2,75 (д, J = 9,9 Гц, 0,48H), 2,72 – 2,62 (м, 1H), 2,44 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 1,98 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 1,76 (с, 2H), 1,65 (с, 2H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 1H), 1,42 (с, 1H), 1,29 – 1,14 (м, 3H), 1,03 (д, J = 41,5 Гц, 3H), 0,53 (с, 1H), 0,46 (с, 1H).
844	729,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,32 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 (с, 0,56H), 4,96 – 4,80 (м, 2H), 4,52 (с, 0,48H), 4,17 (с, 1H), 4,02 (м, J = 6,7, 3,5 Гц, 3H), 3,37 (с, 2H), 3,14 (с, 0,50H), 2,76 (с,0,65H), 2,43 – 2,36 (м, 1H), 1,95 (к, J = 10,5 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 20,4 Гц, 1H), 1,72 – 1,56 (м, 3H), 1,52 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (с, 2H), 1,32 (м, J = 11,5, 5,7 Гц, 1H), 1,20 (с, 2H), 1,07 (с, 2H), 0,59 – 0,39 (м, 2H).
845	681,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,34 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,43 – 5,30 (м, 1H), 5,0 (с, 0,4H) 4,97 – 4,85 (м, 1H), 4,59 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 0,75H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,77 (с, 1H), 2,44 – 2,26 (м, 3H), 1,96 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 20,2 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,48 (д, J = 7,1 Гц, 5H), 1,25 (с, 2H), 0,49 (с, 2H).
846	714,1	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,14 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 5,26 – 5,13 (м, 1H), 5,03 (с, 0,47H), 4,93 (т, J = 12,8 Гц, 0,69H), 4,80 (с, 0,27H), 4,51 (с, 2H), 4,18 (с, 0,32H), 4,09 (м, J = 10,0, 5,5 Гц, 2H), 3,76 (с, 0,38H), 3,33 (д, J = 34,8 Гц, 2H), 3,16 (с, 0,42H), 2,76 (д, J = 14,4 Гц, 0,40H), 2,62 (дд, J = 12,5,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		7,5 Гц, 1H), 2,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 11,4 Гц, 2H), 1,76 (с, 2H), 1,61 (дд, J = 16,6, 7,4 Гц, 4H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,42 (с, 2H), 1,29 – 1,10 (м, 2H), 0,81 (д, J = 26,0 Гц, 1H), 0,55 (с, 1H).
847	741,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,27 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,23 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,02 (с, 0,66H), 4,90 (м, J = 23,4, 13,2 Гц, 2H), 4,53 (с, 0,45H), 4,25 (с, 0,52H), 4,00 (с, 3H), 3,93 (м, J = 7,1, 3,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 1H) 2,75 (с, 0,69H), 2,72 – 2,63 (м, 1H), 2,46 (с, 2H), 1,96 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 1,79 (д, J = 20,0 Гц, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,51 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 (с, 2H), 1,29 – 1,09 (м, 2H), 1,03 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 0,90 (с, 1H), 0,53 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 0,37 (м, 1H).
848	650,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,51 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,22 – 4,99 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,74 – 3,67 (м, 1H), 3,56 – 3,51 (м, 2H), 3,46 – 3,40 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,26 – 2,01 (м, 2H), 2,01 – 1,89 (м, 2H), 1,83 – 1,70 (м, 1H), 1,68 – 1,57 (м, 1H), 1,57 – 1,51 (м, 1H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,21 (м, 1H), 0,94 – 0,78 (м, 1H), 0,72 – 0,59 (м, 1H), 0,56 – 0,45 (м, 2H).
849	634,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,50 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,25 – 4,99 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,27 – 2,86 (м, 1H), 2,29 – 1,69 (м, 5H), 1,69 – 1,49 (м, 3H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,14 (м, 6H), 0,94 – 0,78 (м, 1H), 0,64 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 0,50 (д, J = 7,4 Гц, 2H).
850	686,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,07 – 6,56 (м, 2H), 5,52 (т, J = 13,4 Гц, 1H), 5,24 – 5,00 (м, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,54 (д, J = 53,9 Гц, 3H), 2,96 – 2,69 (м, 1H), 2,03 (д, J = 53,2 Гц, 4H), 1,71 – 1,50 (м, 2H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,37 – 1,22 (м, 1H), 0,85 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 0,72 – 0,58 (м, 1H), 0,50 (д, J = 7,3 Гц, 2H).
851	638,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,13 – 7,93 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,51 (т, J = 13,6 Гц, 1H), 5,23 – 4,88 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,35 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 2,25 – 1,74 (м, 4H), 1,70 – 1,50 (м, 2H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 1H), 0,85 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 0,64 (с, 1H), 0,50 (д, J = 7,5 Гц, 2H).
852	634,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,52 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,29 – 4,96 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,44 – 3,30 (м, 1H), 2,25 – 1,90 (м, 2H), 1,86 – 1,49 (м, 5H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,37 – 1,26 (м, 1H), 1,22

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(д, J = 6,9 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 0,64 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 0,50 (д, J = 7,5 Гц, 2H).
853	632,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 – 7,88 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,08 – 6,94 (м, 1H), 5,59 – 5,42 (м, 1H), 5,22 – 4,99 (м, 2H), 4,58 – 4,15 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,84 – 3,51 (м, 2H), 3,23 – 3,14 (м, 1H), 2,91 – 2,55 (м, 2H), 2,21 – 1,86 (м, 6H), 1,78 – 1,49 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 1H), 0,85 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 0,70 – 0,56 (м, 1H), 0,50 (д, J = 7,3 Гц, 2H).
854	680,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,78 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,22 (дт, J = 7,9, 3,9 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,33 – 5,23 (м, 1H), 4,91 (т, J = 12,7 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,70 (с, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,19 – 2,01 (м, 2H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,57 -1,36 (м, 2H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,29 - 1,10 (м, 3H), 0,42 - 0,30 (м, 1H)
855	666,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,63 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 4H), 7,45 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,94 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 4,74 (дт, J = 14,9, 7,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 4H), 3,71 (шир. с, 1H), 3,54 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 4H), 3,04 (с, 3H), 2,81 (тд, J = 12,9, 4,2 Гц, 1H), 2,24 -2,10 (м, 1H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,68 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,64 - 1,53 (м, 3H), 1,339 - 1,29 (м, 1H), 0,92 - 0,80 (м, 1H).
856	650,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,65 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,70 – 4,51 (м, 2H), 4,45 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,86 (шир. с, 1H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,54 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,42 – 2,06 (м, 3H), 1,96 (шир. с, 3H), 1,81 - 1,72 (м, 1H), 1,75 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,54 (дт, J = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 1,44 - 1,27 (м, 1H), 0,95 – 0,78 (м, 2H), 0,67 - 0,59 (м, 1H).
857	650,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 3H), 7,48 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,08 – 4,98 (м, 1H), 4,64 – 4,46 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,81 (шир. с, 1H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,56 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,44 – 2,24 (м, 2H), 2,06 - 1,90 (м, 3H), 1,83 – 1,67 (м, 3H), 1,43 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,92 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 0,70- - 0,62 m, 2H).
858	650,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,75 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,74 – 4,48 (м, 3H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,86 (шир. с, 1H), 3,71 (шир. с, 1H), 3,54 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,32 – 1,66 (м, 6H), 1,71 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,56 – 1,33 (м, 1H), 1,23 – 1,11 (м, 1H), 0,99 - 0,89 (м, 1H), 0,79 - 0,72 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
859	650,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,73 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,91 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,71 - 4,63 (м, 1H), 4,52 (т, J = 12,5 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (шир. с, 1H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,55 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,19 – 1,69 (м, 5H), 1,58 - 1,39 (м, 1H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,22 - 1,13 (м, 1H), 0,98 (тд, J = 8,7, 3,7 Гц, 1H), 0,62 (к, J = 5,6 Гц, 1H).
860	679,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,59 (шир. с, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 br (с, 4,5H), 7,72 - 7,63 (м, 1H), 7,51 - 7,40 (м, 2H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,22 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 5,13 - 5,00 (м, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 1H), 4,24 - 4,16 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (шир. с, 1H), 3,71 (шир. с, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,29 – 1,89 (м, 3H), 1,83 – 1,32 (м, 5H), 1,41 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,25 - 0,92 (м, 3H), 0,62 - 0,47 (м, 1H).
861	693,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (дт, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 - 7,90 (м, 5H), 7,83 (тд, J = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,47 – 7,41 (м, 2H), 7,31 (ддд, J = 7,5, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,15 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,91 – 4,81 (м, 1H), 4,43 - 4,34 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 (шир. с, 2H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,54 (шир. с, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,03 – 1,59 (м, 6H), 1,42 (шир. с, 4H), 1,35 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,21 – 1,00 (м, 2H).
862	693,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,60 – 8,54 (м, 1H), 8,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 - 7,85 (м, 4H), 7,54 – 7,35 (м, 3H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,23 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,80 – 4,70 (м, 1H), 4,53 – 4,43 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 (с, 1H), 3,71 (шир. с, 1H), 3,54 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,15 - 2,06 (м, 2H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,80 - 1,51 (м, 4H), 1,65 (с, 3H), 1,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,50 – 1,22 (м, 4H), 1,12 (шир. с, 1H).
863	681,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,28 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,94 - 4,84 (м, 1H), 4,60 - 4,52 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,71 (шир. с, 1H), 3,53 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,17 (дт, J = 12,4, 6,4 Гц, 1H), 2,12 – 2,03 (м, 1H), 1,94 (шир. с, 1H), 1,81 - 1,70 (с, 1H), 1,57 - 1,38 (м, sH), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 – 1,11 (м, 2H), 0,48 - 0,34 (м, 1H).
864	658,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 - 7,90 (м, 3,5H), 7,70 (д, J = 8,2 Гц, 0,5H), 7,43 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 7,26 (с, 0,5H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,00 - 4,89 (м, 2H), 4,65 - 4,57 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,73 - 3,68 (шир. с, 1H), 3,59 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 3,53 (шир. с, 2H), 3,43 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,29 - 2,17 (м, 1H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,81 1,71 (м, 1H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,40 - 1,29 (м, 4H), 1,07 – 0,86 (м, 4H), 0,57 (дд, J = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 0,41 - 0,30 (м, 1H), 0,15 – 0,03 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
865	658,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,03 - 7,91 (м, 4H), 7,44 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,11 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,70 – 4,50 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,95 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 3,73 – 3,67 (м, 1H), 3,54 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,90 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,94 (шир. с, 1H), 1,75 (шир. с, 1H), 1,58 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,67 – 1,26 (м, 5H), 1,22 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 1,08 – 0,69 (м, 6H).
866	636,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 4H), 7,50 (с, 1H), 7,48 (с, 1H),7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,19 - 7,12 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,10 (п, J = 6,7 Гц, 1H), 4,39 - 4,26 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,74 - 3,69 (м, 1H), 3,67 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,20 - 2,10 (м, 1H), 2,02 - 1,73 (м, 3H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
867	714,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 4H), 7,45 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,46 - 6,15 (м, 1H), 5,88 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 5,45 (т, J = 14,1 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 26,2, 14,9 Гц, 1H), 4,79 - 4,65 (м, 1H), 4,27 - 4,12 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,70 (шир. 2, 1H), 3,53 (шир. с, 3H), 3,45 - 3,36 (м, 1H), 3,36 (с, 1H), 2,28 - 2,05 (м, 1H), 2,01 - 1,86(м, 4H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,63 - 1,51 (м, 1H), 1,59 (д, J = 7,4 Гц, 3H), 1,40 - 1,29 (м, 1H), 1,04 – 0,95 (м, 1H), 0,97 - 0,78 (м, 1H), 0,71 - 0,60 (м, 1H).
868	704,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 4H), 7,45 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,89 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 5,43 (т, J = 14,3 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 25,6, 14,8 Гц, 1H), 4,20 (дд, J = 16,2, 5,7 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,99 (с, 4H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,59 – 3,38 (м, 5H), 3,36 (с, 3H), 2,35 – 1,83 (м, 5H), 1,81 – 1,71 (м, 1H), 1,60 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 1,63 - 1,51 (м, 1H), 1,42 - 1,28 (м, 1H), 1,22 – 1,11 (м, 1H), 0,98 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 0,91 - 0,80 (м, 1H), 0,72 - 0,63 (м, 2H), 0,61 - 0,55 (м, 2H), 0,47 - 0,39 (т, J = 5,7 Гц, 2H).
869	697,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,66 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,92 (тд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 2H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,08 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,87 - 4,78 (м, 1H), 4,41 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,71 (шир. с, 1H), 3,55 (шир. с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,81 (дт, J = 41,9, 12,5 Гц, 1H), 2,19 – 1,90 (м, 3H), 1,81 - 1,65 (м, 3H), 1,52 - 1,35 (м, 2H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 – 1,15 (м, 3H).
870	697,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,70 (дд, J = 8,5, 3,4 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (с, 3H), 7,90 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 – 7,40 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,27 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,89 (дт, J = 14,7, 7,9 Гц, 1H), 4,63 – 4,54 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,54 (шир. с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,70 – 2,58 (м, 1H), 2,16 - 1,89 (м, 3H), 1,81 - 1,62 (м, 2H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,46 – 1,33 (м, 1H), 1,32 - 1,06 (м, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
871	693,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,60 – 8,56 (м, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,05 - 7,92 (д, J = 7,5 Гц, 4H), 7,69 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 7,32 – 7,27 (м, 2H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,27 – 5,17 (м, 1H), 5,17 - 5,08 (м, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 1H), 4,18 (дд, J = 12,7, 3,7 Гц, 1H), 4,05 - 3,98 (м, 1H), 3,75 – 3,67 (м, 1H), 3,55 (шир. с, 2H), 3,40 (шир. с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,21 (шир. с, 1H), 2,12 - 2,03 (м, 1H), 1,92 (шир. с, 1H), 1,82 – 1,71 (м, 2H), 1,68 – 1,50 (м, 1H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 - 1,34 (м, 2H), 1,27 – 0,95 (м, 4H), 0,62 – 0,45 (м, 2H).
872	727,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,89 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,83 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,52 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,26 (м, 2H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,27 – 5,07 (м, 2H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,11 – 3,97 (м, 2H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,56 (шир. с, 1H), 3,41 (шир. с, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,20 (шир. с, 1H), 2,07 – 1,87 (м, 1H), 1,82 - 1,72 (м, 1H), 1,62 - 1,49 (м, 2H), 1,45 - 1,31 (м, 2H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,27 – 0,90 (м, 7H), 0,60 - 0,44 (м, 2H).
873	727,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,89 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,83 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,52 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,26 (м, 2H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,27 – 5,07 (м, 2H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,11 – 3,97 (м, 2H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,56 (шир. с, 1H), 3,41 (шир. с, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,20 (шир. с, 1H), 2,07 – 1,87 (м, 1H), 1,82 - 1,72 (м, 1H), 1,62 - 1,49 (м, 2H), 1,45 - 1,31 (м, 2H), 1,42 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,27 – 0,90 (м, 7H), 0,60 - 0,44 (м, 2H).
874	630,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,28 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,05 – 4,96 (м, 1H), 4,02 - 3,96 (м, 1H), 3,81 (шир. с, 1H), 3,73 - 3,67 (м, 1H), 3,55 (шир. с, 1H), 3,38 (шир. с, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,99 – 1,46 (м, 7H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,04 (м, 3H), 0,98 – 0,82 (м, 2H), 0,77 – 0,55 (м, 2H), 0,52 - 0,45 (м, 1H).
875	745,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (дд, J = 8,3, 3,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 – 7,22 (м, 3H), 5,26 (п, J = 7,4 Гц, 1H), 5,00 - 4,90 (м, 1H), 4,83 – 4,72 (м, 1H), 4,04 - 3,98 (м, 1H), 3,82 (шир. с, 1H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,56 (шир. с, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,13 – 1,87 (м, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 – 1,03 (м, 4H), 0,94 (шир. с, 1H), 0,82 (шир. с, 1H), 0,61 - 0,53 (м, 1H).
876	745,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,81 (д, J = 8,7 Гц, 0H), 8,38 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,32 – 7,20 (м, 3H), 5,10 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 - 4,85 m, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,04 - 3,97 (м, 1H), 3,82 (шир. с, 1H), 3,70 (шир. с, 1H), 3,56 (шир. с, 1H), 3,40 (br 2s, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,86 – 2,66 (м, 1H), 2,23 – 1,85 (м, 3H), 1,73 (д, J = 29,1 Гц, 3H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 – 1,03 (м, 3H), 0,91 (шир. с, 1H), 0,69 - 0,61 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
877	680,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 2H), 7,74 (шир. с, 1H), 7,63 (д, J = 4,8 Гц, 0,3H), 7,55 (шир. с, 0,7H), 7,36 – 7,26 (м, 2H), 5,23 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,05 (шир. с, 0,3H), 4,95 - 4,74 (м, 2H), 4,61 (дд, J = 13,4, 6,1 Гц, 0,7H), 4,08- 3,96 (м, 2H), 3,59 (шир. с, 0,3H), 3,37 (шир. с, 0,7H), 3,25 (шир. с, 0,3H), 3,06 (т, J = 12,0 Гц, 0,3H), 2,77 (т, J = 12,3 Гц, 0,7H), 2,72 – 2,62 (м, 0,7H), 2,46 – 2,30 (м, 2H), 2,03 - 1,92 (м, 2H), 1,88 - 1,34 (м, 4H), 1,51 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 – 1,03 (м, 4H), 0,66 - 0,44 (м, 2H).
878	707,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,01 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (шир. с, 2H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,69 - 7,56 (м, 1H), 7,37 – 7,18 (м, 3H), 7,19 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 (шир. с, 0,5H), 4,75 (дд, J = 14,2, 5,1 Гц, 1H), 4,53 (шир. с, 0,5H), 4,29 (дд, J = 14,3, 7,8 Гц, 1H), 4,16 (шир. с, 0,5H), 3,95 (шир. с, 1H), 3,75 (шир. с, 0,5H), 3,43 - 3,07 (м, 1H), 2,80 (ддд, J = 14,5, 10,3, 4,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H), 2,10 - 1,89 (м, 2H), 1,89 – 1,44 (м, 5H), 1,64 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,17 – 0,99 (м, 3H), 0,77 (шир. с, 4H), 0,46 - 0,36 (м, 2H).
879	707,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,15 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 2H), 7,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,56 (м, 2H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,18 (м, 3H), 5,16 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 (с, 0,5H), 4,87 (шир. с, 1H), 4,53 (шир. с, 0,5H), 4,17 (шир. с, 0,5H), 4,04 - 3,96 (м, 1H), 3,89 (дд, J = 14,1, 9,1 Гц, 1H), 3,75 (шир. с, 0,5 H), 3,42 - 3,04 (м, 1H), 2,83 – 2,55 (м, 2H), 2,06 – 1,44 (м, 5H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,20 - 0,94 (м, 6H), 0,81 (шир. с, 2H), 0,41 – 0,31 (м, 1H), 0,31 – 0,22 (м, 1H).
880	660,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,67 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 2H), 7,83 – 7,55 (м, 2H), 7,33 – 7,17 (м, 3H), 4,98 (с, 0,5H), 4,93 - 4,84 (м, 1H), 4,70 - 4,60 (м, 1H), 4,57 - 4,41 (м, 1H), 4,46 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,18 (шир. с, 0,5H), 3,99 (шир. с, 1H), 3,43 – 3,07 (м, 2H), 2,76 (шир. с, 0,5H), 2,41 - 2,29 (м, 1H), 1,76 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 2,22 – 1,47 (м, 7H), 1,44 - 1,25 (м, 1H), 1,12 (шир. с, 2H), 0,95 – 0,76 (м, 3H), 0,76 – 0,60 (м, 2H).
881	660,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,78 - 7,57 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,23 (шир. с, 2H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,03 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,96 - 4,78 (м, 2H), 4,66 - 4,56 (м, 1H), 4,56 (шир. с, 0,5H), 4,16 (шир. с, 0,5H), 4,04 - 3,95 (м, 1H), 2,44 – 2,29 (м, 1H), 2,06 – 1,48 (м, 6H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,42 – 1,20 (м, 1H), 1,18 - 1,06 (м, 2H), 0,97 – 0,59 (м, 6H).
882	624,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,09 – 7,53 (м, 5H), 7,30 - 7,17 (м, 2H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,89 - 4,72 (м, 2H), 4,52 (шир. с, 0,5H), 4,17 (шир. с, 0,5H), 3,99 (тт, J = 7,2, 3,8 Гц, 1H), 3,75 (br, 0,5H), 3,43 - 3,02 (м, 2H), 2,77 (шир. с, 0,5H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 2,03 – 0,80 (м, 15H), 0,80 – 0,43 (м, 4H).
883	693,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,66 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 2H), 7,92 (дд, J =

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		8,8, 7,1 Гц, 1H), 7,76 (шир. с, 1H), 7,58 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,07 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,00 (шир. с, 0,6H), 4,83 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 4,54 (шир. с, 0,4H), 4,47 - 4,36 (м, 1H), 4,24 (шир. с, 0,4H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,45 – 3,03 (м, 1H), 2,80 (дт, J = 41,9, 12,7 Гц, 1H), 2,19 – 1,91 (м, 2H), 1,89 - 1,52 (м, 7H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,52 – 1,12 (м, 2H).
884	693,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,70 (дд, J = 9,0, 3,3 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 3H), 7,90 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (шир. с, 1H), 7,61 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 – 7,35 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,27 (п, J = 7,4 Гц, 1H), 4,99 (шир. с, 0,4H), 4,89 (дт, J = 14,5, 7,7 Гц, 1H), 4,66 – 4,46 (м, 1,6H), 4,23 (шир. с, 0,4H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,46 – 3,04 (м, 1,6H), 2,77 (с, 0,4H), 2,17 – 1,44 (м, 7H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,45 - 1,05 (м, 4H), 0,76 (шир. с, 1H).
885	707,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,66 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (шир. с, 2H), 7,95 – 7,89 (м, 1H), 7,86 – 7,55 (м, 2H), 7,45 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,31 – 7,17 (м, 3H), 5,07 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,92 (т, J = 11,5 Гц, 1H), 4,64 (шир. с, 1H), 4,53 (шир. с, 0,5H), 4,18 (шир. с, 1H), 4,04 - 3,97 m, 1H), 2,81 (дт, J = 42,2, 13,0 Гц, 1H), 2,20 – 1,34 (м, 11H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 – 1,03 (м, 2H), 0,94 (шир. с, 1H), 0,62 (шир. с, 1H).
886	707,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,76 – 8,69 (м, 1H), 8,60 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 2H), 7,90 (тд, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,95- 7,58 (м, J = 34,1 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,32 – 7,18 (м, 3H), 5,27 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 5,02 - 4,02 (м, 1,5H), 4,84 – 4,73 (м, 1H), 4,52 (шир. с, 0,5H), 4,18 (шир. с, 0,5H), 4,05 - 3,97 (м, 1H), 3,77 (шир. с, 0,5H), 3,43 - 3,07 (м, 1,5H), 2,84 – 2,58 (м, 1H), 2,18 – 1,45 (м, 6H), 1,55 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,02 (м, 6H), 0,96 (шир. с, 1H), 0,78 (шир. с, 1H), 0,55 (шир. с, 1H).
887	727,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,83 – 8,75 (м, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 8,03 - 7,67 (м, 2H), 7,63 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,27 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,99 (шир. с, 0,5H), 4,87 (дт, J = 14,4, 7,8 Гц, 1H), 4,65 – 4,48 (м, 1,5H), 4,23 (шир. с, 0,5H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,44 - 3,04 (м, 2H), 2,77 (шир. с, 0,5H), 2,11 – 1,45 (м, 5H), 1,54 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 - 1,05 (м, 5H), 0,78 (шир. с, 1H).
888	727,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,37 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (шир. с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,38 (шир. с, 2H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,10 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,00 (шир. с, 0,5H), 4,82 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 4,63 -4,36 (м, 2H), 4,24 (шир. с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,44 - 3,04 (м, 2H), 2,85 – 2,64 (м, 2H), 2,23 – 1,33 (м, 6H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 - 1,14 (с, 3H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
889	725,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,53 (ддд, J = 4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,05 - 7,68 (м, 3H), 7,73 (тд, J = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,43 – 7,23 (м, 4H), 7,04 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,69 (т, J = 55,5 Гц, 1H), 5,18 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,99 (шир. с, 0,5H), 4,82 - 4,72 (м, 1H), 4,60 - 4,42 (м, 1H), 4,23 (шир. с, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,45 – 3,05 (м, 1,5H), 2,76 (шир. с, 0,5H), 2,46 – 2,22 (м, 2H), 2,05 – 1,21 (м, 11H), 1,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,22 – 0,97 (м, 2H).
890	725,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,61 (ддд, J = 4,8, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 - 7,71 (м, 3H), 7,85 (тд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J = 7,5, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,47 (т, J = 55,2 Гц, 1H), 5,20 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,00 (с, 0,5H), 4,83 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 4,61 - 4,35 (м, 1,5H), 4,23 (шир. с, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,45 - 3,03 (м, 1,5H), 2,77 (шир. с, 0,5H), 2,55 - 2,38 (м, 2H), 2,03 - 1,23 (м, 13H), 1,33 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,00 (шир. с, 1H).
891	675,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,90 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 - 7,69 (м, 4H), 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,22 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 5,11 - 4,95 (м, 1,5H), 4,66 – 4,46 (м, 1,5H), 4,29 - 4,14 (м, 1,5H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,45 - 3,04 (м, 1,5H), 2,77 (шир. с, 0,5H), 2,21 (шир. с, 0,5H), 2,13 – 1,30 (м, 9H), 1,41 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,21 - 0,90 (м, 3H), 0,53 (шир. с, 1H).
892	675,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,61 – 8,57 (м, 1H), 8,29 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,65 (м, 5H), 7,53 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 - 7,34 m, 2,5H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,90 (с, 1,5H), 5,11 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,98 (шир. с, 0,5H), 4,85 - 4,75 (м, 1H), 4,61 - 4,39 (м, 1,5H), 4,24 (шир. с, 0,5H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,65 (дд, J = 12,6, 3,6 Гц, 1H), 3,45 - 3,04 (м, 1,5H), 2,76 (шир. с, 0,5H), 2,37 – 2,30 (м, 1H), 2,05 – 1,29 (м, 15H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,29 - 1,15 (м, 2H).
893	658,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,84 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 – 7,93 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,42 – 7,33 (м, 1H), 7,33 – 7,24 (м, 3H), 7,20 – 7,09 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,20 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,93 (м, 0,4H), 4,66 – 4,58 (м, 1H), 4,56 - 4,48 (м, 0,5H), 4,47 – 4,34 (м, 1H), 4,29 – 4,17 (м, 0,5H), 4,08 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 – 3,76 (м, 0,3H), 3,46 – 3,22 (м, 1H), 3,21 – 3,03 (м, 0,4H), 2,81 – 2,75 (м, 0,5H), 2,61 – 2,54 (м, 1H), 2,04 – 1,92 (м, 1H), 1,89 – 1,73 (м, 3H), 1,73 – 1,45 (м, 7H), 1,12 – 1,01 (м, 1H), 0,80 – 0,69 (м, 1H), 0,61 – 0,47 (м, 1H), 0,36 – 0,19 (м, 1H).
894	682,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,08 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 – 7,67 (м, 3H), 7,43 – 7,33 (м, 1H), 7,31 – 7,21 (м, 2H), 7,11 (д, J = 14,7 Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,20 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 0,2H), 4,92 – 4,80 (м, 1H), 4,67 – 4,58 (м, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 0,4H), 4,27 – 4,20 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,45 – 3,20 (м, 1H), 3,17 - 3,10 (м, 0,2H), 2,82 – 2,74 (м, 0,4H), 2,46 – 2,27 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		2H), 2,21 – 2,12 (м, 1H), 2,03 – 1,92 (м, 1H), 1,88 – 1,73 (м, 1H), 1,63 (с, 5H), 1,52 – 1,38 (м, 4H), 1,30 – 1,11 (м, 2H), 0,54 – 0,40 (м, 1H).
895	713,8	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,27 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,85 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 – 7,71 (м, 1H), 7,70 – 7,55 (м, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,30 – 7,19 (м, 1H), 5,48 – 5,35 (м, 1H), 5,02 – 4,91 (м, 0,5H), 4,93 – 4,76 (м, 2H), 4,56 - 4,48 (с, 0,5H), 4,23 – 4,12 (м, 0,5H), 4,08 – 3,97 (м, 1H), 3,84 – 3,68 (м, 0,3H), 3,45 – 3,21 (м, 1H), 3,20 – 3,07 (м, 0,3H), 2,82 - 2,72 (м, 0,5H), 2,71 – 2,62 (м, 1H), 2,41 – 2,29 (м, 2H), 2,03 – 1,91 (м, 1H), 1,90 – 1,74 (м, 1H), 1,65 (с, 5H), 1,55 – 1,42 (м, 4H), 1,42 – 1,30 (м, 1H), 1,29 – 1,14 (м, 0H), 1,13 – 0,99 (м, 2H), 0,61 – 0,34 (м, 2H).
896	696,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,97 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 91,2 Гц, 3H), 7,52 – 7,30 (м, 4H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 – 6,98 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 5,20 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,06 – 4,92 (м, 0,5H), 4,92 – 4,78 (м, 1H), 4,68 – 4,46 (м, 1,5H), 4,29 – 4,19 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,44 – 2,99 (м, 1,5H), 2,86 – 2,66 (м, 0,5H), 2,47 – 2,23 (м, 3H), 2,06 – 1,35 (м, 12H), 1,35 – 1,06 (м, 2H), 0,62 – 0,41 (м, 1H).
897	682,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,32 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 – 7,62 (м, 3H), 7,42 – 7,29 (м, 2H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,27 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,05 – 4,95 (м, 0,5H), 4,95 – 4,81 (м, 1H), 4,68 – 4,46 (м, 1,5H), 4,28 – 4,18 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 – 3,75 (м, 0,5H), 3,47 – 3,01 (м, 1,5H), 2,85 – 2,68 (м, 0,5H), 2,48 – 2,38 (м, 1H), 2,31 – 2,08 (м, 2H), 2,04 – 1,33 (м, 12H), 1,33 – 1,06 (м, 2H), 0,48 – 0,31 (м, 1H).
898	698,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,05 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 – 7,62 (м, 3H), 7,54 – 7,43 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,20 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,07 – 4,92 (м, 0,5H), 4,91 – 4,78 (м, 1H), 4,68 – 4,45 (м, 1,5H), 4,28 – 4,17 (м, 0,5H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 – 3,73 (м, 0,5H), 3,46 – 3,04 (м, 1,5H), 2,86 – 2,69 (м, 0,5H), 2,44 – 2,18 (м, 2H), 2,05 – 1,36 (м, 12H), 1,36 – 1,09 (м, 2H), 0,58 – 0,40 (м, 1H).
899	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,93 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 – 7,63 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,28 – 7,19 (м, 2H), 7,19 – 7,11 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,16 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,91 (м, 0,5H), 4,91 – 4,79 (м, 1H), 4,68 – 4,45 (м, 1,5H), 4,29 – 4,17 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 – 3,71 (м, 0,5H), 3,48 – 3,02 (м, 1,5H), 2,86 – 2,69 (м, 0,5H), 2,47 – 2,28 (м, 2H), 2,28 – 2,16 (м, 1H), 2,05 – 1,31 (м, 12H), 1,31 – 1,06 (м, 2H), 0,58 – 0,43 (м, 1H).
900	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,86 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 – 7,63 (м, 3H), 7,45 – 7,31 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 – 7,02 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 5,16 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,03 – 4,92 (м, 0,5H), 4,90 – 4,78 (м, 1H), 4,68 – 4,45 (м, 1,5H), 4,27 – 4,17 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,89 – 3,74 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		0,5H), 3,45 – 3,04 (м, 1,5H), 2,84 – 2,69 (м, 0,5H), 2,44 – 2,18 (м, 2H), 2,04 – 1,34 (м, 12H), 1,34 – 1,07 (м, 2H), 0,61 – 0,44 (м, 1H).
901	680,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,92 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 – 7,63 (м, 3H), 7,42 – 7,32 (м, 2H), 7,32 – 7,27 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,17 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,05 – 4,92 (м, 0,5H), 4,91 – 4,79 (м, 1H), 4,68 – 4,46 (м, 1,5H), 4,29 – 4,16 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 – 3,72 (м, 0,5H), 3,45 – 3,03 (м, 1,5H), 2,84 – 2,69 (м, 0,5H), 2,47 – 2,18 (м, 3H), 2,03 – 1,33 (м, 12H), 1,33 – 1,06 (м, 2H), 0,62 – 0,42 (м, 1H).
902	664,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,18 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04 – 7,65 (м, 3H), 7,44 – 7,27 (м, 2H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,11 – 7,00 (м, 3H), 6,90 (с, 1H), 5,27 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,07 – 4,83 (м, 1,5H), 4,69 – 4,46 (м, 1,5H), 4,28 – 4,17 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,89 – 3,74 (м, 0,5H), 3,47 – 3,00 (м, 1,5H), 2,86 – 2,67 (м, 0,5H), 2,31 – 2,13 (м, 2H), 2,06 – 1,33 (м, 12H), 1,33 – 1,10 (м, 2H), 0,49 – 0,32 (м, 1H).
903	682,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,32 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 – 7,64 (м, 3H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (тд, J = 9,1, 4,5 Гц, 1H), 7,15 (ддд, J = 9,0, 8,3, 4,0 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,29 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,02 – 4,97 (м, 0,5H), 4,95 – 4,84 (м, 1H), 4,62 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,56 – 4,51 (м, 0,5H), 4,31 – 4,15 (м, 0,5H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,68 (м, 0,5H), 3,49 – 2,59 (м, 2H), 2,47 – 2,35 (м, 3H), 2,04 – 1,87 (м, 3H), 1,88 – 1,33 (м, 6H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 – 1,10 (м, 2H), 0,47 – 0,28 (м, 1H).
904	652,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,38 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 – 7,70 (м, 3H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,32 (дк, J = 8,9, 6,8 Гц, 1H), 5,10 – 4,86 (м, 0,5H), 4,84 – 4,64 (м, 2H), 4,63 – 4,44 (м, 0,5H), 4,32 – 4,15 (м, 0,5H), 3,99 (с, 3H), 3,89 (тт, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 3,86 – 3,75 (м, 0,5H), 3,43 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 3,51 – 2,98 (м, 1H), 2,88 – 2,68 (м, 1H), 2,33 – 2,21 (м, 1H), 2,04 – 1,93 (м, 1H), 1,92 – 1,53 (м, 11H), 1,49 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,47 – 1,37 (м, 1H), 1,20 – 0,93 (м, 6H), 0,85 – 0,68 (м, 1H), 0,53 (г, J = 5,0 Гц, 1H).
905	654,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,62 (м, 3H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,21 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 5,06 – 4,92 (м, 0,5H), 4,86 (дт, J = 14,1, 7,4 Гц, 1H), 4,83 – 4,74 (м, 1H), 4,61 – 4,45 (м, 0,5H), 4,32 – 4,17 (м, 0,5H), 3,99 (с, 3H), 3,89 (тт, J = 7,2, 3,9 Гц, 1H), 3,83 – 3,75 (м, 0,5H), 3,39 – 3,28 (м, 1H), 3,51 – 3,00 (м, 1H), 2,85 – 2,72 (м, 1H), 2,44 – 2,27 (м, 1H), 2,03 – 1,90 (м, 1H), 1,88 – 1,50 (м, 9H), 1,46 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,30 – 1,25 (м, 2H), 1,22 (с, 3H), 1,14 – 1,03 (м, 1H), 1,03 – 0,92 (м, 1H), 0,89 – 0,76 (м, 1H), 0,75 – 0,62 (м, 1H), 0,48 – 0,38 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
906	682,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,02 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 – 7,67 (м, 3H), 7,42 – 7,27 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 – 7,19 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,05 – 4,92 (м, 0,5H), 4,91 – 4,80 (м, 1H), 4,66 – 4,58 (м, 1H), 4,58 – 4,46 (м, 0,5H), 4,28 – 4,16 (м, 0,5H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,71 (м, 0,5H), 3,48 – 3,00 (м, 2H), 2,88 – 2,68 (м, 1H), 2,59 – 2,23 (м, 2H), 2,02 – 1,92 (м, 1H), 1,90 – 1,35 (м, 8H), 1,48 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 – 1,10 (м, 2H), 0,57 – 0,43 (м, 1H).
907	612,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 0,4 of 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 0,6 of 1H), 8,03 – 7,64 (м, 3H), 7,39 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 0,4 of 1H), 7,14 (с, 0,4 of 1H), 7,13 (с, 0,6 of 1H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 0,6 of 1H), 6,90 (с, 1H), 6,12 (к, J = 7,0 Гц, 0,6 of 1H), 5,29 (дд, J = 13,4, 6,5 Гц, 0,4 of 1H), 5,06 – 4,94 (м, 1H), 4,64 (шир. д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,59 – 4,14 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,87 – 3,59 (м, 1H), 3,45 – 3,35 (м, 0,4 of 1H), 3,35 – 3,21 (м, 1H), 3,21 – 3,09 (м, 1H), 2,82 – 2,69 (м, 0,6 of 1H), 2,29 (с, 1H of 3H), 2,02 (с, 2H of 3H), 2,02 – 1,91 (м, 2H), 1,90 – 1,45 (м, 5H), 1,63 (д, J = 6,7 Гц, 1H of 3H), 1,54 (д, J = 7,0 Гц, 2H of 3H), 1,43 – 1,03 (м, 6H), 0,98 – 0,74 (м, 2H), 0,19 – -0,30 (м, 2H).
908	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 0,33H of 1H), 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 0,66H 1H), 8,03 (шир. с, 2H of 3H), 7,81 (шир. с, 1H of 3H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,1 Гц, 0,33H of 1H), 7,12 (с, 0,33 H of 1H), 7,11 (д, J = 8,1 Гц, 0,66H of 1H), 7,11 (с, 0,66H of 1H), 6,91 (с, 1H), 6,05 (к, J = 6,9 Гц, 0,66H 1H), 5,40 (к, J = 6,8 Гц, 0,33H of 1H), 5,05 – 4,94 (м, 1H), 4,73 – 4,63 (м, 1H), 4,89 – 4,42 (м, 1H), 4,29 – 4,18 (м, 0,66H of 1H), 4,13 (с, 1H of 3H), 4,12 (с, 2H of 3H), 3,99 (с, 3H), 3,92 – 3,69 (м, 0,33H of 1H), 3,45 – 3,25 (м, 1H), 3,23 – 3,11 (м, 1H), 2,89 – 2,69 (м, 2H), 2,31 (с, 1H of 3H), 2,04 (с, 2H of 3H), 2,04 – 1,93 (м, 1H), 1,92 – 1,73 (м, 1H), 1,71 (д, J = 6,8 Гц, 1H of 3H), 1,61 (д, J = 6,9 Гц, 2H of 3H), 1,67 – 1,49 (м, 7H), 1,48 – 1,00 (м, 6H), 1,00 – 0,63 (м, 3H), 0,62 – 0,42 (м, 1H).
909	628,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,75 (м, 3H), 7,41 – 7,35 (м, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,23 (дк, J = 9,0, 6,8 Гц, 1H), 5,02 – 4,97 (м, 0,5H), 4,87 – 4,75 (м, 1H), 4,61 – 4,50 (м, 2H), 4,27 – 4,18 (м, 0,5H), 4,10 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,91 – 3,73 (м, 0,5H), 3,35 (ддд, J = 10,5, 8,3, 5,5 Гц, 1H), 3,49 – 3,04 (м, 0,5H), 2,89 – 2,49 (м, 2H), 2,42 – 2,27 (м, 1H), 2,05 – 1,93 (м, 1H), 1,92 – 1,72 (м, 2H), 1,72 – 1,50 (м, 7H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,37 – 1,20 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,80 – 0,66 (м, 1H).
910	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 – 7,67 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,32 (дк, J = 8,6, 6,7 Гц, 1H), 5,06 – 4,92 (м, 0,5H), 4,79 – 4,67 (м, 1H), 4,61 – 4,49 (м, 2H), 4,29 – 4,18 (м, 0,5H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,91 – 3,68 (м, 1H), 3,51 – 3,37 (м, 1H), 3,37 – 3,06 (м, 1H), 2,86 – 2,69 (м, 1H), 2,34 – 2,19 (м, 1H), 2,04 – 1,92 (м, 2H), 1,90 – 1,51 (м, 8H), 1,47 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,43 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 1,19 – 0,97 (м, 5H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
911	735,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,82 – 7,54 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,45 – 5,33 (м, 1H), 5,06 – 4,93 (м, 1,5H), 4,88 – 4,74 (м, 1H), 4,58 – 4,47 (м, 0,5H), 4,22 – 4,12 (м, 0,5H), 4,05 – 3,95 (м, 1H), 3,79 – 3,68 (м, 0,5H), 3,45 – 3,04 (м, 1,5H), 2,81 – 2,70 (м, 0,5H), 2,31 – 2,16 (м, 2H), 2,05 – 1,37 (м, 14H), 1,30 – 0,83 (м, 8H), 0,54 – 0,30 (м, 2H).
912	650,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,98 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,79 – 7,52 (м, 3H), 7,50 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,29 – 7,17 (м, 3H), 6,68 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,08 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,03 – 4,89 (м, 0,5H), 4,86 – 4,70 (м, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 2,5H), 4,23 – 4,09 (м, 0,5H), 4,09 – 3,94 (м, 2H), 3,79 – 3,67 (м, 0,5H), 3,43 – 3,01 (м, 1,5H), 2,80 – 2,68 (м, 0,5H), 2,03 – 1,34 (м, 12H), 1,19 – 0,81 (м, 6H), 0,65 – 0,55 (м, 1H).
913	606,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,89 (м, 3H), 7,82 – 7,66 (м, 3H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,00 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,95 – 4,69 (м, 2,5H), 4,59 – 4,47 (м, 0,5H), 4,27 – 4,15 (м, 0,5H), 3,87 – 3,68 (м, 1,5H), 3,46 – 2,98 (м, 1,5H), 2,83 – 2,69 (м, 0,5H), 2,05 – 1,05 (м, 19H), 0,95 – 0,80 (м, 2H), 0,77 – 0,41 (м, 4H).
914	642,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,85 – 7,63 (м, 3H), 7,41 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,90 (т, J = 13,8 Гц, 1H), 5,18 (дд, J = 27,7, 14,6 Гц, 1H), 5,11 – 4,89 (м, 1,5H), 4,59 – 4,46 (м, 0,5H), 4,27 – 4,17 (м, 0,5H), 3,91 – 3,69 (м, 1,5H), 3,46 – 3,07 (м, 1,5H), 2,83 – 2,69 (м, 0,5H), 2,30 – 1,21 (м, 16H), 1,09 – 0,80 (м, 3H), 0,71 – 0,56 (м, 1H), 0,56 – 0,37 (м, 3H).
915	642,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,68 (м, 3H), 7,69 – 7,60 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,04 – 4,88 (м, 1,5H), 4,64 – 4,50 (м, 1,5H), 4,45 – 4,37 (м, 1H), 4,25 – 4,19 (м, 0,5H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,86 – 3,76 (м, 0,5H), 3,45 – 3,00 (м, 1,5H), 2,83 – 2,70 (м, 0,5H), 2,40 – 2,28 (м, 1H), 2,03 – 1,42 (м, 17H), 1,24 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 0,80 (дд, J = 13,1, 6,8 Гц, 1H).
916	642,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,82 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,29 – 5,19 (м, 1H), 5,05 – 4,94 (м, 0,5H), 4,91 – 4,81 (м, 1H), 4,69 – 4,60 (м, 1H), 4,60 – 4,45 (м, 0,5H), 4,29 – 4,18 (м, 0,5H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,89 – 3,73 (м, 0,5H), 3,43 – 3,03 (м, 1,5H), 2,84 – 2,70 (м, 0,5H), 2,13 – 1,31 (м, 21H), 0,58 (дд, J = 12,7, 6,4 Гц, 1H).
917	624,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,00 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 5,00 (шир. с, 1H), 4,87 – 4,52 (м, 4H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,42 – 2,70 (м, 3H), 2,06 – 1,51 (м, 10H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,39 – 1,08 (м, 5H), 0,75 – 0,61 (м, 1H), 0,25 – 0,14 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
918	654,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,83 – 7,55 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,24 (шир. с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,41 – 5,26 (м, 1H), 5,18 – 4,82 (м, 2H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,19 (шир. с, 1H), 4,00 (шир. с, 2H), 3,31 – 3,02 (м, 1H), 2,91 – 2,73 (м, 1H), 2,36 – 2,17 (м, 2H), 2,15 – 1,50 (м, 8H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 0,67 (м, 8H), 0,57 (шир. с, 1H), 0,20 – -0,14 (м, 2H).
919	640,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,06 (шир. с, 2H), 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (шир. с, 2H), 7,70 – 7,54 (м, 1H), 7,26 (шир. с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,85 – 5,68 (м, 1H), 5,60 – 5,40 (м, 1H), 5,26 – 5,13 (м, 1H), 5,08 – 4,84 (м, 1H), 4,72 (шир. с, 2H), 4,54 (шир. с, 1H), 4,17 (шир. с, 1H), 3,98 (шир. с, 1H), 3,76 (шир. с, 1H), 3,49 – 3,02 (м, 2H), 2,94 – 2,58 (м, 2H), 2,47 – 2,24 (м, 1H), 2,20 – 1,53 (м, 6H), 1,56 – 1,39 (м, 3H), 1,24 – 0,99 (м, 4H), 0,92 – 0,65 (м, 2H).
920	666,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (шир. с, 1H), 7,90 – 7,62 (м, 3H), 7,31 (шир. с, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,45 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 5,29 – 4,90 (м, 4H), 4,85 – 4,44 (м, 3H), 4,17 (шир. с, 1H), 3,77 (шир. с, 1H), 3,48 – 3,09 (м, 1H), 2,76 (шир. с, 1H), 2,39 – 2,20 (м, 1H), 2,13 – 1,48 (м, 11H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,09 (м, 3H), 1,01 – 0,86 (м, 1H)
921	710,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 2H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 – 7,61 (м, 3H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (шир. с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 5,04 – 4,83 (м, 2H), 4,675 – 4,48 (м, 1H), 4,46 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 4,20 (шир. с, 1H), 2,84 – 2,57 (м, 2H), 2,46 – 2,30 (м, 2H), 2,04 – 1,32 (м, 8H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 4H), 1,29 – 1,04 (м, 2H), 0,60 (шир. с, 1H), 0,51 – 0,31 (м, 2H), 0,33 – 0,20 (м, 1H), 0,09 – -0,09 (м, 1H).
922	684,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,57 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,84 – 7,63 (м, 2H), 7,47 – 7,28 (м, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,44 (т, J = 54,3 Гц, 1H), 5,52 – 5,31 (м, 1H), 5,32 – 4,93 (м, 3H), 4,83 (к, J = 14,6 Гц, 1H), 4,54 (шир. с, 1H), 4,18 (шир. с, 1H), 3,48 – 3,09 (м, 3H), 2,78 (шир. с, 1H), 2,23 – 1,49 (м, 9H), 1,45 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,43 – 1,23 (м, 2H), 0,90 – 0,80 (м, 1H), 0,71 – 0,57 (м, 1H), 0,56 – 0,45 (м, 2H).
923	624,7	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 1H), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,76 (шир. с, 2H), 7,40 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,24 – 5,15 (м, 1H), 5,07 – 4,73 (м, 2H), 4,54 (шир. с, 1H), 4,20 (шир. с, 1H), 3,50 – 2,71 (м, 3H), 2,37 – 2,20 (м, 1H), 2,14 – 1,90 (м, 3H), 1,89 – 1,50 (м, 10H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,40 – 1,10 (м, 4H), 1,01 – 0,80 (м, 2H), 0,61 (шир. с, 1H).
924	686,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,72 (шир. с, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,86 – 5,72 (м, 1H), 5,24 (дд, J = 27,2, 14,6 Гц, 1H), 5,17 – 5,05 (м, 1H), 4,99 (шир. с, 1H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,26 (шир. с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,87

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		(дт, J = 7,1, 4,1 Гц, 1H), 3,44 – 2,66 (м, 3H), 2,20 – 1,51 (м, 8H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,40 – 1,04 (м, 4H), 1,01 – 0,82 (м, 2H), 0,62 – 0,38 (м, 2H), 0,26 – 0,18 (м, 1H).
925	720,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,10 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,92 (м, 2H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 – 7,62 (м, 2H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,46 (т, J = 54,0 Гц, 1H), 5,27 – 4,81 (м, 5H), 4,73 – 4,43 (м, 1H), 4,17 (шир. с, 1H), 3,33 – 3,01 (м, 1H), 2,90 – 2,58 (м, 2H), 2,44 – 2,32 (м, 2H), 2,05 – 1,34 (м, 10H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,29 -– 1,09 (м, 1H), 0,72 – 0,56 (м, 1H).
926	678,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (шир. с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,26 – 5,16 (м, 1H), 5,09 – 4,80 (м, 2H), 4,54 (шир. с, 1H), 4,21 (шир. с, 1H), 3,94 – 3,81 (м, 1H), 3,46 – 3,03 (м, 2H), 2,82 – 2,58 (м, 2H), 2,47 – 2,27 (м, 2H), 2,08 – 1,35 (м, 10H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 – 0,84 (м, 4H), 0,66 – 0,37 (м, 2H).
927	682,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,95 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,74 (шир. с, 1H), 7,44 (дд, J = 10,8, 8,3 Гц, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,32 (дд, J = 11,7, 7,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,90 (шир. с, 1H), 5,22 – 5,18 (м, 1H), 4,99 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,91 – 4,78 (м, 1H), 4,68 – 4,46 (м, 1H), 4,26 (шир. с, 0,6H основной ротамер), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 2,77 (шир. с, 1H), 2,49 – 2,19 (м, 2H), 2,04 – 1,62 (m 9H), 1,49 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,48 – 1,34 (м, 1H), 1,36 – 1,06 (м, 3H), 0,60 – 0,42 (м, 1H).
928	626,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 7,99 (шир. с, 2H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,36 – 7,24 (м, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,11 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,98 (шир. с, 0,4H минорный ротамер), 4,82 – 4,67 (м, 1H), 4,53 (шир. с, 0,6H минорный ротамер), 4,36 – 4,20 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,45 – 3,03 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,10 – 1,49 (м, 12H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,41 –1,23 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,15 – 0,99 (м, 2H), 0,95 (с, 3H).
929	646,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,65 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (шир. с, 1H), 7,38 – 7,19 (м, 2H), 7,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,04 – 4,89 (м, 1H), 4,51 (шир. с, 2H), 4,23 (шир. с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,68 – 3,54 (м, 2H), 3,36 (шир. с, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,23 – 1,52 (м, 9H), 1,44 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,37 – 0,99 (м, 4H).
930	672,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 1H), 7,75 (шир. с, 1H), 7,33 (шир. с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,15 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,05 – 4,92 (м, 1H), 4,90 – 4,21 (м, 4H), 3,99 (с, 3H), 3,93 – 3,84 (м, 2H), 3,45 – 3,02 (м, 3H), 2,85 – 2,68 (м, 1H), 2,49 – 2,40 (м, 2H), 2,06 – 1,42 (м, 10H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 0,96 (м, 5H), 0,78 (шир. с, 1H), 0,53 (шир. с, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
931	688,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,27 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (шир. с, 2H), 7,74 (шир. с, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,69 – 5,29 (м, 3H), 4,98 (шир. с, 1H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,26 (шир. с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,95 – 3,88 (м, 2H), 3,56 – 3,05 (м, 4H), 2,77 (шир. с, 1H), 2,16 – 1,50 (м, 8H), 1,49 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,30 – 0,79 (м, 7H), 0,50 – 0,34 (м, 1H).
932	695,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,96 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,05 – 4,94 (м, 0,65H, ротамер), 4,75 – 4,66 (м, 2H), 4,64 – 4,34 (м, 3H), 4,28 – 4,18 (м, 0,32H, ротамер), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,70 – 3,56 (м, 0,31H, ротамер), 3,48 – 3,21 (м, 1H), 3,20 – 3,09 (м, 0,42H, ротамер), 2,87 – 2,70 (м, 0,33H, ротамер), 2,66 – 2,56 (м, 2H), 2,05 – 1,93 (м, 1H), 1,75 (с, 6H), 1,64 (с, 4H), 1,51 – 1,35 (м, 2H), 1,26 (к, J = 7,2, 6,6 Гц, 3H), 0,98 – 0,77 (м, 2H).
933	642,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,35 (с, 1H), 8,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,12 – 4,91 (м, 0,55H, ротамер), 4,77 – 4,65 (м, 1H), 4,65 – 4,47 (м, 2H), 4,30 – 4,19 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,86 – 3,73 (м, 0,15H, ротамер), 3,69 – 3,56 (м, 0,14H, ротамер), 3,47 – 3,22 (м, 0,59H, ротамер), 3,22 – 3,06 (м, 0,13H, ротамер), 2,87 – 2,71 (м, 0,59H, ротамер), 2,30 – 2,18 (м, 1H), 2,09 – 1,85 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,81 (м, 2H), 1,74 – 1,57 (м, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,44 – 1,29 (м, 2H), 1,29 – 1,22 (м, 2H), 1,23 – 1,02 (м, 1H), 0,98 – 0,80 (м, 1H).
934	742,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,43 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 91,6 Гц, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,25 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,08 – 4,94 (м, 0,42H, ротамеры), 4,93 – 4,77 (м, 2H), 4,64 – 4,45 (м, 0,51H, ротамеры), 4,35 – 4,18 (м, 0,57H, ротамеры), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,87 (м, 1H), 3,85 – 3,57 (м, 3H), 2,77 – 2,65 (м, 1H), 2,48 – 2,32 (м, 1H), 2,05 – 1,89 (м, 1H), 1,88 – 1,77 (м, 1H), 1,73 – 1,58 (м, 7H), 1,53 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (с, 1H), 1,45 – 1,34 (м, 1H), 1,33 – 1,21 (м, 1H), 1,20 – 1,11 (м, 1H), 1,11 – 0,97 (м, 1H), 0,97 – 0,82 (м, 1H), 0,72 – 0,49 (м, 1H), 0,48 – 0,30 (м, 1H).
935	682,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,22 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 9,4, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,98 (дд, J = 9,7, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,26 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,99 (м, 0,17H, ротамер), 4,96 – 4,84 (м, 1H), 4,62 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 72,1 Гц, 7H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,81 (м, 0,17H, ротамер), 3,49 – 3,02 (м, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,33 – 2,14 (м, 2H), 2,05 – 1,91 (м, 1H), 1,90 – 1,77 (м, 1H), 1,64 (д, J = 21,7 Гц, 3H), 1,46 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 – 1,35 (м, 1H), 1,34 – 1,23 (м, 1H), 1,21 – 1,09 (м, 1H), 0,57 – 0,20 (м, 1H).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
936	646,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,77 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,37 – 7,29 (м, 2H), 7,24 (д, J = 7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,18 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,05 – 4,90 (м, 0,43H, ротамер), 4,91 – 4,72 (м, 1H), 4,62 – 4,41 (м, 1H), 4,33 – 4,21 (м, 0,50H, ротамер), 4,10 (с, 3H), 4,08 – 3,83 (м, 5H), 3,37 (с, 1H), 3,22 – 3,05 (м, 0,35H, ротамер), 2,80 (с, 3H), 2,48 – 2,31 (м, 2H), 2,29 – 2,17 (м, 1H), 2,06 – 1,91 (м, 1H), 1,90 – 1,73 (м, 1H), 1,74 – 1,59 (м, 2H), 1,48 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,42 – 1,05 (м, 3H), 0,67 – 0,37 (м, 1H).
937	608,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,55 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,19 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,69 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,19 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,83 – 3,36 (м, 4H), 3,51 (с, 3H), 3,40 – 3,21 (м, 3H), 2,67 – 2,55 (м, 2H), 1,81 – 1,64 (м, 3H), 1,56 – 1,40 (м, 4H), 1,38 – 1,22 (м, 2H), 1,22 – 1,08 (м, 2H), 1,00 – 0,71 (м, 2H).
938	630,6	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,43 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 – 7,61 (м, 2H), 7,26 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,20 (м, J = 9,6, 7,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 0,45H), 4,78 (м, J = 13,8, 9,4 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 8,9 Гц, 0,24H), 4,47 (м, J = 21,7, 7,2 Гц, 3H), 4,18 (с, 0,61H), 3,38 (с, 0,73H), 3,29 (с, 0,69H), 3,14 (с, 0,45H), 2,76 (д, J = 16,0 Гц, 0,53H), 2,30 – 2,19 (м, 1H), 2,07 – 1,91 (м, 2H), 1,76 (с, 3H), 1,59 (с, 7H), 1,49 – 1,38 (м, 7H), 1,35 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,30 – 1,20 (м, 1H), 1,15 (м, J = 13,8, 9,4, 3,5 Гц, 1H), 0,95 (м, J = 11,3, 9,4, 6,0 Гц, 1H).
939	684,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,12 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 – 7,60 (м, 2H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,22 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 (с, 0,44H), 4,92 – 4,81 (м, 1H), 4,56 (м, J = 14,2, 6,9 Гц, 2H), 4,44 (м, J = 14,4, 7,2 Гц, 2H), 4,19 (с, 0,69H), 3,77 (с, 0,35H), 3,37 (с, 0,71H), 3,29 (с, 1H), 3,15 (с, 0,31H), 2,76 (д, J = 15,7 Гц, 0,63H), 2,70 – 2,56 (м, 1H), 2,43 – 2,29 (м, 2H), 1,97 (к, J = 6,9, 3,7 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 25,5 Гц, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,50 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,47 (с, 1H), 1,45 (с, 4H), 1,20 (с, 1H), 0,58 (д, J = 12,3 Гц, 1H).
940	686,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,57 (к, J = 16,2 Гц, 1H), 5,38 (к, J = 10,7, 9,0 Гц, 1H), 5,30 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,99 (с, 0,36H), 4,53 (с, 0,54H), 4,26 (с, 0,59H), 4,00 (с, 3H), 3,91 (м, J = 7,2, 3,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 1H), 2,75 (д, J = 12,1 Гц, 0,58H), 2,09 – 1,92 (м, 3H), 1,92 – 1,75 (м, 3H), 1,66 (с, 4H), 1,48 (д, J = 9,4 Гц, 2H), 1,44 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,25 (м, J = 14,2, 13,2, 6,2 Гц, 2H), 1,20 – 1,10 (м, 1H), 1,05 – 0,97 (м, 2H), 0,92 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 0,81 (с, 1H), 0,63 – 0,55 (м, 1H), 0,49 (к, J = 7,4, 4,6 Гц, 1H), 0,41 (м, J = 8,6, 3,2 Гц, 1H). Таблица пиков 19F ЯМР: 19F ЯМР (376 мгц, ДМСО-d6) δ -94,94 (д, J = 241,2 Гц).

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
941	688,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,24 (т, J = 4,0 Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,39 (т, J = 13,7 Гц, 2H), 5,12 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 4,98 (с, 0,39H), 4,53 (с, 0,54H), 4,26 (с, 0,54H), 3,99 (с, 3H), 3,90 (м, J = 7,3, 3,9 Гц, 2H), 3,40 (с, 0,41H), 2,75 (д, J = 12,8 Гц, 0,54H), 2,02 – 1,92 (м, 2H), 1,83 (м, J = 30,4, 14,8 Гц, 4H), 1,62 (с, 3H), 1,52 – 1,34 (м, 5H), 1,19 (с, 6H), 0,91 (с, 5H), 0,81 (с, 1H), 0,49 (дт, J = 8,1, 4,5 Гц, 1H).
942	741,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,32 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,22 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 0,52H), 4,93 – 4,77 (м, 2H), 4,53 (с, 0,53H), 4,24 (с, 0,55H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (м, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 0,93H), 2,75 (д, J = 10,9 Гц, 0,54H), 2,49 – 2,29 (м, 4H), 1,97 (м, J = 9,5, 9,0, 4,6 Гц, 2H), 1,78 (д, J = 18,7 Гц, 2H), 1,64 (д, J = 18,4 Гц, 3H), 1,52 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,45 (д, J = 19,8 Гц, 2H), 1,33 (м, J = 11,4, 10,8, 6,3 Гц, 1H), 1,17 (п, J = 7,8, 6,6 Гц, 2H), 1,01 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 0,90 (с, 1H), 0,52 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 0,36 (м, J = 13,5, 5,4 Гц, 1H).
943	662,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,91 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,35 (к, J = 15,1 Гц, 1H), 5,24 – 5,09 (м, 2H), 4,99 (с, 0,62H), 4,53 (с, 0,77H), 4,25 (д, J = 11,1 Гц, 0,88H), 4,09 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (с, 0,84H), 2,77 (с, 1H), 1,96 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 1,84 (т, J = 11,5 Гц, 2H), 1,71 (д, J = 41,5 Гц, 5H), 1,42 (с, 3H), 1,41 – 1,32 (м, 1H), 1,19 (с, 5H), 0,91 (с, 3H), 0,83 (м, 1H).
944	719,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,71 (дд, J = 8,3, 2,6 Гц, 2H), 8,60 (дт, J = 4,8, 1,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,99 – 7,65 (м, 3H), 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,27 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 5,06 – 4,86 (м, 1,5H), 4,86 – 4,69 (м, 1H), 4,63 – 4,41 (м, 0,5H), 4,35 – 4,18 (м, 0,5H), 3,99 (с, 3H), 3,96 – 3,73 (м, 1,5H), 3,50 – 3,02 (м, 1,5H), 2,88 – 2,69 (м, 0,5H), 2,22 – 1,43 (м, 14H), 1,41 – 1,19 (м, 3H), 1,19 – 0,93 (м, 3H), 0,91 – 0,69 (м, 2H), 0,53 – 0,36 (м, 1H).
945	719,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,70 – 8,61 (м, 1H), 8,32 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,00 – 7,63 (м, 3H), 7,58 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J = 7,7, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,41 – 7,28 (м, 1H), 7,19 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,12 – 4,82 (м, 2,5H), 4,71 – 4,43 (м, 1,5H), 4,33 – 4,19 (м, 0,5H), 3,99 (с, 3H), 3,95 – 3,75 (м, 1,5H), 3,47 – 3,01 (м, 1,5H), 2,94 – 2,68 (м, 1,5H), 2,22 – 0,92 (м, 21H), 0,90 – 0,70 (м, 1H), 0,57 – 0,45 (м, 1H).
946	697,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,11 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 2H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 – 7,65 (м, 3H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,20 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,05 – 4,93 (м, 1,5H), 4,89 – 4,76 (м, 1H), 4,58 – 4,37 (м, 1,5H), 4,25 – 4,12 (м, 0,5H), 3,82 – 3,05 (м,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1,5H), 2,83 – 2,71 (м, 0,5H), 2,67 – 2,56 (м, 1H), 2,41 – 2,31 (м, 2H), 2,04 – 1,32 (м, 15H), 1,26 – 1,16 (м, 0H), 0,68 – 0,52 (м, 1H).
947	725,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,08 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 – 7,88 (м, 2H), 7,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,78 – 7,56 (м, 3H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 – 7,19 (м, 2H), 5,31 – 5,17 (м, 1H), 5,05 – 4,74 (м, 1,5H), 4,60 – 4,35 (м, 2H), 4,23 – 4,13 (м, 0,5H), 3,75 – 3,08 (м, 5,5H), 2,83 – 2,69 (м, 0,5H), 2,01 – 1,14 (м, 15H), 0,70 (с, 9H).
948	630,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,22 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,02 – 7,66 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,07 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,02 – 4,94 (м, 0,5H), 4,79 – 4,68 (м, 1H), 4,62 – 4,35 (м, 2H), 4,27 – 4,19 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,86 – 3,76 (м, 0H), 3,49 – 3,03 (м, 1H), 2,82 – 2,70 (м, 0,5H), 2,19 (дт, J = 39,4, 11,8 Гц, 1H), 2,03 – 1,27 (м, 18H), 1,26 – 1,07 (м, 2H).
949	630,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,24 (дд, J = 8,7, 3,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 – 7,64 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,28 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 5,03 – 4,94 (м, 0,5H), 4,82 (дт, J = 14,5, 7,8 Гц, 1H), 4,60 – 4,47 (м, 2H), 4,27 – 4,19 (м, 0,5H), 4,10 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,89 – 3,74 (м, 0,5H), 3,45 – 3,02 (м, 1H), 2,84 – 2,70 (м, 0,5H), 2,03 – 0,98 (м, 21H), 0,75 – 0,60 (м, 1H).
950	668,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,03 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,59 (шир. с, 1H), 8,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,94 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,76 (шир. с, 1H), 7,56 – 7,48 (м, 2H), 7,40 (шир. с, 1H), 7,36 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,57 – 5,44 (м, 1H), 5,01 (шир. с, 1H), 4,94 – 4,81 (м, 1H), 4,63 – 4,44 (м, 1H), 4,26 (шир. с, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,45 – 3,05 (м, 4H), 2,89 – 2,71 (м, 1H), 2,19 – 1,56 (м, 8H), 1,53 (д, J = 7,1 Гц, 3H).
951	700,2	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,13 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,21 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 5,01 – 4,87 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,53 (с, 0,49H), 4,18 (с, 0,63H), 4,02 (м, J = 6,8, 3,1 Гц, 1H), 3,37 (с, 2H), 3,27 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,75 (д, J = 11,8 Гц, 0,51H), 1,95 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,79 (д, J = 21,4 Гц, 2H), 1,66 (с, 2H), 1,50 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,19 (к, J = 6,7 Гц, 2H), 1,07 (с, 3H), 0,54 (с, 1H), 0,47 (с, 1H).
952	660,5	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68 (с, 0,59H), 7,61 (с, 0,52H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,22 (м, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 0,46H), 4,91 (с, 0,47H), 4,76 (с, 3H), 4,55 (т, J = 10,2 Гц, 2H), 4,14 (с, 0,61H), 3,12 (с, 0,50H), 2,75 (д, J = 12,3 Гц, 0,58H), 2,29 (с, 0,63H), 2,09 – 2,00 (м, 1H), 1,94 (д, J = 20,9 Гц, 1H), 1,90 – 1,67 (м, 6H), 1,63 (с, 2H), 1,50 (д, J = 6,7 Гц,

Пример	ЭР/МС m/z [M+H]+	^{1}H ЯМР
		1H), 1,48 – 1,38 (м, 4H), 1,38 – 1,21 (м, 2H), 1,16 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 1,01 – 0,89 (м, 1H).
953	690,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,95 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 – 7,62 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,27 – 7,10 (м, 5H), 6,90 (с, 1H), 5,14 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,07 – 4,75 (м, 2,5H), 4,62 – 4,45 (м, 0,5H), 4,31 – 4,14 (м, 0,5H), 3,99 (с, 3H), 3,91 (тт, J = 7,2, 3,9 Гц, 1H), 3,86 – 3,75 (м, 0,5H), 3,46 – 3,02 (м, 1,5H), 2,85 – 2,68 (м, 0,5H), 2,47 – 2,28 (м, 2H), 2,28 – 2,14 (м, 1H), 2,03 – 1,30 (м, 12H), 1,30 – 1,05 (м, 3H), 1,06 – 0,78 (м, 2H), 0,56 – 0,39 (м, 1H), 0,39 – 0,27 (м, 1H).
954	681,4	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 9,16 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,21 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,13 – 4,92 (м, 0,36H, ротамер), 4,93 – 4,80 (м, 1H), 4,68 – 4,43 (м, 1H), 4,35 – 4,17 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,65 – 3,57 (м, 0,32H, ротамер), 3,46 – 3,30 (м, 0,66H, ротамер), 3,29 – 3,01 (м, 1H), 2,88 – 2,70 (м, 1H), 2,42 – 2,19 (м, 3H), 2,07 – 1,91 (м, 1H), 1,91 – 1,70 (м, 2H), 1,69 – 1,56 (м, 3H), 1,51 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,48 – 1,32 (м, 2H), 1,34 – 1,08 (м, 3H), 0,61 – 0,35 (м, 1H).
955	640,3	1H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d6) δ 8,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,03 – 7,63 (м, 3H), 7,41 – 7,33 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,06 – 4,86 (м, 2H), 4,77 – 4,65 (м, 1H), 4,60 – 4,46 (м, 0,5H), 4,28 – 4,18 (м, 0,5H), 4,13 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (ддд, J = 11,7, 7,6, 4,2 Гц, 1H), 3,56 (дт, J = 11,7, 7,4 Гц, 1H), 3,44 – 3,22 (м, 2H), 3,17 – 3,06 (м, 0,5H), 2,81 – 2,69 (м, 0,5H), 2,66 – 2,57 (м, 1H), 2,31 – 2,11 (м, 2H), 2,08 – 1,40 (м, 12H), 1,19 (дт, J = 21,7, 7,3 Гц, 1H), 1,00 – 0,85 (м, 1H), 0,69 – 0,56 (м, 1H), 0,36 (к, J = 8,1 Гц, 1H), -0,51 (к, J = 12,9 Гц, 1H).

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Экспрессия и очистка белков

Открытую рамку считывания PAD4 человека (NM_012387), A2–P663, амплифицировали с помощью ПЦР с матрицы ДНК, приобретенной у компании OriGene (номер по каталогу RC206501), с использованием Taq-полимеразы со следующей парой 5’ (GCCCAGGGGACATTGATCCGT (SEQ ID NO: 1)) и 3’ (TCAGGGCACCATGTTCCACCA (SEQ ID NO: 2)) праймеров, содержащей стоп-кодон. Продукт ПЦР лигировали в линеаризованный вектор pET-SUMO (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), который является частью системы экспрессии белков Champion™ pET SUMO. После проверки

последовательности на правильную ориентацию плазмиду экспрессии pET-SUMO-hPAD4 трансформировали в клетки BL21(DE3).

Клетки E. Coli BL21(DE3) инокулировали в среду LB с канамицином при 37°C до тех пор, пока A600 нм не достигал около 0,5. Экспрессию белка индуцировали путем добавления 0,5 мМ IPTG (конечная) и процедуру продолжали в течение ночи при 16°C при 220 об/мин.

Клетки собирали центрифугированием при 5000 об/мин в течение 10 минут при 4 °C. Осадок ресуспендировали в 300 мл буфера для лизиса (20 мМ Трис-HCl, pH 8,0, 1 мМ ЭДТА, 500 мМ NaCl, 1 мМ (трис(2-карбоксиэтил)фосфин) (TCEP), 10% глицерин и 1% Тритон X100 и ингибитор протеазы, не содержащий ЭДТА) и лизировали 3-кратным прохождением через микрофлюидайзер (Microfluidics, Ньютон, штат Массачусетс) при 18 000 фунтов на кв. дюйм. Лизат клеток очищали центрифугированием при 30 000 об/мин в течение 60 минут при 4°C. Супернатант вносили в колонку Ni-HP объемом 5 мл (GE HealthCare, номер по каталогу 17524701), предварительно уравновешенную в буфере Ni-A (20 мМ Трис-HCl, pH 8,0, 20 мМ имидазола, 1 мМ TCEP, 10% глицерин и 400 мМ NaCl). Связанный белок элюировали линейным градиентом 0–100% 100 мл буфера Ni-B (буфер Ni-A + 0,5 М имидазол).

Метку His-Sumo расщепляли с использованием протеазы Sumo (Thermo Fisher, номер по каталогу: 12588018) при диализе в буфере (20 мМ Трис-HCl, pH 8,0, 1 мМ ЭДТА, 500 мМ NaCl, 1 мМ TCEP, 10% глицерин). Затем белок повторно загружали в колонку Ni-HP для стадии обратной очистки и извлекали проточной фракцией. Затем белок с удаленной меткой His-Sumo очищали с использованием колонки для гель-фильтрации Superdex-200 16/60 с буфером для гель-фильтрации (20 мМ Трис, pH 8,0, NaCl 400 мМ и 1 мМ TCEP). Фракции, содержащие белок, отбирали и замораживали при -80 °C.

Биохимический анализ PAD4 BAEE In Vitro

Ферментативную активность человеческого PAD4 контролировали при проведении биохимического анализа в присутствии или в отсутствие соединений с использованием небольшого пептидил-аргининового имитатора BAEE (гидрохлорид этилового эфира Nα-бензоил-L-аргинина) в качестве субстрата. Активность PAD4 приводила к дезаминированию BAEE и выделению аммиака. Уровни аммиака контролировали с помощью реакции сочетания амина, и они указывали на ферментативную активность PAD4.

Сто нанолитров тестируемых соединений, растворенных в ДМСО в различных концентрациях, наносили на 384-луночный черный планшет OptiPlate с использованием прибора Labcyte Echo. Десять микролитров раствора рекомбинантного PAD4 и хлорида кальция, разведенных в буфере для анализа PAD4 (50 мМ MOPS [3-(N-морфолино)пропансульфокислота], pH 7,6; 50 мМ хлорида натрия; 0,05% Твин-20; 2 мМ дитиотреитола) добавляли в планшет, содержащий соединение, и инкубировали в течение 30 минут при 25°C. Затем для начала реакции добавляли десять микролитров раствора BAEE (Sigma-Aldrich #B4500), разведенного в буфере для анализа PAD4. Конечные концентрации составляли 5 нМ PAD4, 2 мМ хлорида кальция и 3 мМ BAEE. Реакционную смесь инкубировали при 25 °C в течение 2 часов и реакцию останавливали путем добавления 10 мкл раствора 75 мМ ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты) в буфере для анализа PAD4. Затем добавляли тридцать микролитров раствора для обнаружения (5 мМ о-фталевый альдегид, 50 мМ MOPS [3-(N-морфолино)пропансульфокислота], pH 7,6; 50 мМ хлорида натрия; 0,05% Твин-20; 5 мМ дитиотреитола) и реакционную смесь инкубировали в течение 1 часа при 25 °C. Уровень флуоресцентного тиолзамещенного изоиндола, образующегося в результате реакции аммиака, о-фталевого альдегида и дитиотреитола, измеряли на устройстве для считывания планшета Envision (PerkinElmer) с возбуждением 405 нм и эмиссией 535 нм.

Данные нормализовали на основе максимального ингибирования (50 микромолей ковалентного ингибитора PAD BB-Cl-амидина (Bicker, K.L.; Anguish, L.; Chumanevich, A. A.; Cameron, M. D.; Cui, X.; Witalison, E.; Subramanian, V.; Zhang, X.; Chumanevich, A. P.; Hofseth, L. J.; Coonrod, S. A.; Thompson, P. R. ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 1081-1085), и отсутствия контролей ингибирования (ДМСО). Проводили аппроксимацию методом наименьших квадратов, используя четырехпараметрическую нелинейную регрессионную модель с вариабельным наклоном. IC_{50} определяли как концентрацию соединения, необходимую для ингибирования 50% максимальной активности. Значения IC_{50} по множеству экспериментов усредняли как среднее геометрическое и рассчитывали стандартное отклонение. Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
1	104	**331**	69	**661**	27
2	75	**332**	20	**662**	32
3	110	**333**	33	**663**	71
4	69	**334**	39	**664**	51
5	76	**335**	32	**665**	26
6	105	**336**	34	**666**	86
7	101	**337**	32	**667**	70
8	71	**338**	53	**668**	22
9	53	**339**	39	**669**	45
10	56	**340**	61	**670**	6
11	251	**341**	59	**671**	20
12	120	**342**	43	**672**	28
13	121	**343**	371	**673**	27
14	121	**344**	51	**674**	17
15	60	**345**	60	**675**	559
16	67	**346**	97	**676**	83
17	74	**347**	51	**677**	82
18	85	**348**	66	**678**	15
19	76	**349**	34	**679**	33
20	62	**350**	38	**680**	34
21	63	**351**	97	**681**	39
22	62	**352**	53	**682**	28
23	40	**353**	29	**683**	16
24	56	**354**	26	**684**	20
25	775	**355**	18	**685**	13
26	86	**356**	37	**686**	44
27	201	**357**	31	**687**	64
28	46	**358**	83	**688**	719
29	70	**359**	104	**689**	39
30	1777	**360**	58	**690**	54
31	81	**361**	74	**691**	33
32	12	**362**	137	**692**	27
33	248	**363**	110	**693**	18
34	54	**364**	203	**694**	268
35	34	**365**	119	**695**	57
36	372	**366**	120	**696**	48
37	553	**367**	82	**697**	74
38	1203	**368**	34	**698**	68
39	23	**369**	37	**699**	640

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
40	24	**370**	163	**700**	22
41	268	**371**	222	**701**	5
42	108	**372**	183	**702**	21
43	118	**373**	254	**703**	11
44	64	**374**	121	**704**	31
45	4958	**375**	109	**705**	20
46	277	**376**	82	**706**	19
47	458	**377**	32	**707**	21
48	75	**378**	41	**708**	91
49	112	**379**	2045	**709**	25
50	10000	**380**	1269	**710**	18
51	215	**381**	29	**711**	19
52	424	**382**	108	**712**	24
53	283	**383**	28	**713**	19
54	1380	**384**	62	**714**	40
55	4677	**385**	-	**715**	19
56	193	**386**	24	**716**	13
57	213	**387**	25	**717**	11
58	77	**388**	12	**718**	18
59	161	**389**	31	**719**	91
60	118	**390**	88	**720**	65
61	231	**391**	34	**721**	246
62	150	**392**	22	**722**	174
63	24987	**393**	63	**723**	309
64	315	**394**	23	**724**	94
65	50000	**395**	29	**725**	136
66	1156	**396**	17	**726**	23
67	1301	**397**	91	**727**	93
68	287	**398**	74	**728**	75
69	201	**399**	86	**729**	307
70	137	**400**	150	**730**	270
71	560	**401**	90	**731**	140
72	308	**402**	91	**732**	214
73	125	**403**	50000	**733**	96
74	221	**404**	83	**734**	185
75	103	**405**	27	**735**	143
76	87	**406**	22	**736**	304
77	367	**407**	70	**737**	75
78	80	**408**	255	**738**	48
79	76	**409**	83	**739**	62
80	255	**410**	51	**740**	30

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
81	505	**411**	398	**741**	33
82	8113	**412**	42	**742**	58
83	204	**413**	37	**743**	-
84	89	**414**	125	**744**	96
85	406	**415**	52	**745**	22
86	643	**416**	34	**746**	25
87	83	**417**	62	**747**	10
88	97	**418**	122	**748**	25
89	113	**419**	370	**749**	17
90	497	**420**	184	**750**	28
91	82	**421**	304	**751**	32
92	175	**422**	39	**752**	30
93	161	**423**	64	**753**	113
94	165	**424**	111	**754**	59
95	86	**425**	104	**755**	29
96	3131	**426**	25	**756**	31
97	57	**427**	54	**757**	5
98	122	**428**	29	**758**	17
99	111	**429**	68	**759**	17
100	833	**430**	44	**760**	70
101	7447	**431**	41	**761**	67
102	45	**432**	161	**762**	26
103	166	**433**	46	**763**	13
104	115	**434**	41	**764**	22
105	27425	**435**	394	**765**	16
106	201	**436**	93	**766**	28
107	24	**437**	30	**767**	18
108	150	**438**	25	**768**	59
109	303	**439**	32	**769**	13
110	70	**440**	27	**770**	5
111	49	**441**	37	**771**	28
112	81	**442**	32	**772**	6
113	302	**443**	37	**773**	16
114	61	**444**	20	**774**	33
115	40	**445**	72	**775**	29
116	255	**446**	38	**776**	17
117	54	**447**	37	**777**	17
118	41	**448**	26	**778**	338
119	60	**449**	22	**779**	339
120	22	**450**	21	**780**	53
121	46	**451**	19	**781**	73

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
122	16	**452**	37	**782**	63
123	12	**453**	53	**783**	109
124	12	**454**	31	**784**	97
125	21	**455**	36	**785**	954
126	25	**456**	57	**786**	237
127	31	**457**	38	**787**	94
128	13	**458**	23	**788**	35
129	13	**459**	130	**789**	22
130	21	**460**	71	**790**	23
131	15	**461**	51	**791**	17
132	28	**462**	31	**792**	342
133	47	**463**	29	**793**	24
134	125	**464**	28	**794**	18
135	37	**465**	23	**795**	661
136	40	**466**	55	**796**	5
137	35	**467**	27	**797**	16
138	18	**468**	28	**798**	17
139	40	**469**	21	**799**	12
140	97	**470**	43	**800**	74
141	68	**471**	44	**801**	334
142	28	**472**	42	**802**	22
143	158	**473**	44	**803**	118
144	31	**474**	49	**804**	27
145	58	**475**	62	**805**	6
146	47	**476**	38	**806**	42
147	365	**477**	35	**807**	31
148	45	**478**	50	**808**	15
149	46	**479**	47	**809**	39
150	107	**480**	134	**810**	25
151	123	**481**	231	**811**	26
152	43	**482**	26	**812**	31
153	116	**483**	33	**813**	26
154	57	**484**	44	**814**	38
155	77	**485**	29	**815**	26
156	56	**486**	110	**816**	19
157	36	**487**	82	**817**	13
158	241	**488**	64	**818**	12
159	62	**489**	78	**819**	10
160	53	**490**	86	**820**	168
161	108	**491**	253	**821**	102
162	55	**492**	156	**822**	205

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
163	51	**493**	76	**823**	146
164	33	**494**	136	**824**	43
165	235	**495**	518	**825**	38
166	49	**496**	125	**826**	31
167	90	**497**	54	**827**	36
168	39	**498**	67	**828**	24
169	69	**499**	163	**829**	15
170	118	**500**	90	**830**	19
171	804	**501**	271	**831**	75
172	101	**502**	128	**832**	13
173	109	**503**	110	**833**	61
174	80	**504**	172	**834**	126
175	231	**505**	97	**835**	16
176	196	**506**	39	**836**	32
177	30488	**507**	32	**837**	30
178	50	**508**	57	**838**	49
179	62	**509**	146	**839**	13
180	75	**510**	277	**840**	61
181	171	**511**	95	**841**	17
182	31	**512**	65	**842**	49
183	121	**513**	161	**843**	18
184	42	**514**	371	**844**	35
185	66	**515**	74	**845**	16
186	139	**516**	48	**846**	27
187	109	**517**	128	**847**	82
188	49	**518**	49	**848**	33
189	33	**519**	44	**849**	15
190	94	**520**	35	**850**	64
191	140	**521**	76	**851**	20
192	6686	**522**	40	**852**	16
193	66	**523**	205	**853**	48
194	150	**524**	388	**854**	68
195	56	**525**	78	**855**	65
196	116	**526**	65	**856**	156
197	6493	**527**	215	**857**	13
198	5955	**528**	55	**858**	459
199	18388	**529**	409	**859**	38
200	50000	**530**	51	**860**	44
201	737	**531**	36	**861**	39
202	5126	**532**	239	**862**	78
203	114	**533**	398	**863**	69

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
204	3348	**534**	56	**864**	68
205	50000	**535**	384	**865**	230
206	850	**536**	137	**866**	79
207	187	**537**	87	**867**	44
208	136	**538**	90	**868**	37
209	74	**539**	175	**869**	24
210	39	**540**	90	**870**	83
211	34	**541**	123	**871**	31
212	22	**542**	479	**872**	90
213	385	**543**	405	**873**	120
214	15	**544**	40	**874**	29
215	20	**545**	56	**875**	148
216	33	**546**	59	**876**	122
217	32	**547**	50	**877**	40
218	29	**548**	56	**878**	26
219	72	**549**	129	**879**	34
220	49	**550**	60	**880**	39
221	32	**551**	43	**881**	24
222	64	**552**	61	**882**	22
223	28	**553**	47	**883**	18
224	57	**554**	34	**884**	24
225	73	**555**	56	**885**	11
226	24	**556**	69	**886**	29
227	154	**557**	31	**887**	52
228	131	**558**	80	**888**	37
229	72	**559**	47	**889**	54
230	84	**560**	52	**890**	10
231	84	**561**	523	**891**	13
232	549	**562**	466	**892**	27
233	82	**563**	26	**893**	28
234	622	**564**	24	**894**	72
235	113	**565**	41	**895**	34
236	858	**566**	97	**896**	56
237	62	**567**	33	**897**	40
238	87	**568**	33	**898**	156
239	583	**569**	109	**899**	30
240	137	**570**	94	**900**	28
241	82	**571**	31	**901**	59
242	31	**572**	53	**902**	48
243	68	**573**	23	**903**	55
244	2577	**574**	117	**904**	101

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)	Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
245	411	**575**	26	**905**	72
246	3325	**576**	68	**906**	55
247	18	**577**	84	**907**	82
248	44	**578**	78	**908**	151
249	51	**579**	50	**909**	52
250	44	**580**	24	**910**	49
251	74	**581**	176	**911**	61
252	45	**582**	271	**912**	17
253	103	**583**	69	**913**	22
254	32	**584**	51	**914**	16
255	59	**585**	74	**915**	47
256	48	**586**	88	**916**	26
257	2474	**587**	163	**917**	27
258	39	**588**	193	**918**	31
259	37	**589**	145	**919**	20
260	453	**590**	683	**920**	21
261	106	**591**	81	**921**	30
262	4444	**592**	175	**922**	35
263	69	**593**	44	**923**	24
264	91	**594**	112	**924**	46
265	81	**595**	37	**925**	40
266	153	**596**	3577	**926**	23
267	88	**597**	42	**927**	49
268	137	**598**	42	**928**	51
269	36	**599**	67	**929**	18
270	90	**600**	46	**930**	22
271	65	**601**	45	**931**	64
272	69	**602**	97	**932**	58
273	68	**603**	44	**933**	27
274	104	**604**	86	**934**	103
275	24			**935**	29
276	343	**606**	129	**936**	39
277	50000	**607**	51	**937**	187
278	47	**608**	115	**938**	28
279	82	**609**	172	**939**	44
280	64	**610**	190	**940**	80
281	88	**611**	85	**941**	68
282	13	**612**	157	**942**	72
283	13	**613**	108	**943**	48
284	52	**614**	114	**944**	64
285	7	**615**	94	**945**	34

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
286	9
287	55
288	36
289	25
290	221
291	335
292	53
293	548
294	275
295	3346
296	23734
297	129
298	914
299	58
300	50
301	36
302	67
303	525
304	70
305	65
306	85
307	82
308	72
309	1378
310	135
311	175
312	56
313	85
314	156
315	45
316	14
317	16
318	18
319	266
320	17
321	32
322	15
323	14
324	36
325	16
326	30

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
616	71
617	1121
618	69
619	38
620	36
621	43
622	59
623	47
624	70
625	9
626	48
627	49
628	83
629	108
630	122
631	211
632	46
633	57
634	251
635	682
636	52
637	31
638	-
639	15
640	24
641	49
642	23
643	54
644	76
645	36
646	22
647	58
648	41
649	52
650	59
651	59
652	42
653	44
654	51
655	60
656	124

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
946	69
947	92
948	28
949	31
950	38
951	24
952	21
953	68
954	32
955	81

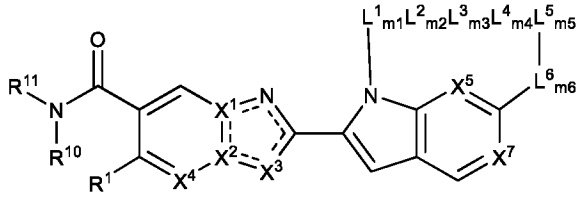
Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
327	12
328	25
329	48
330	80

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)
657	14
658	25
659	32
660	16

Пример	PAD4 IC_{50} (нМ)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

X^1 и X^2 представляют собой C или N;

X^3 представляет собой N-R^3 или C-R^3; при условии, что два из X^1, X^2 и X^3 представляют собой C; где каждая пунктирная линия представляет собой необязательную связь для удовлетворения требованиям валентности каждого из X^1, X^2 и X^3;

X^4 представляет собой N или C-R^2;

X^5 представляет собой N или CR^6;

X^7 представляет собой N или CR^7;

R^1 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^1, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^1;

R^2 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^2, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^2;

когда X^3 представляет собой N-R^3, R^3 представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; и

когда X^3 представляет собой C-R^3; R^3 представляет собой водород, галоген,-CN, -OR^{12}, -$N(R^{12})_2$, -SR^{12}, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-10} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-10}

циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3; или

когда R^2 представляет собой -C_{1-8} алкил, -OR^{12} или $N(R^{12})_2$, а R^3 представляет собой C_{1-8} алкил, тогда R^2 и R^3 могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования необязательно замещенного 6–8-членного кольца;

R^6 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^6, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^6;

R^7 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR^{12}, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^7, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^7;

каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

4–10 членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -$N(R^8)$-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)$N(R^8)$-, -SO-, -SO_2-, -$SO_2N(R^8)$-, -$N(R^8)$C(O)O-, -OC(O)O-, -$N(R^8)$C(O)$N(R^8)$-, -$N(R^8)S(O)_2N(R^8)$-, -$N(R^8)$C(N-CN)-, -S(O)(NR^8)- или -S(O)$(NR^8)N(R^8)$-; и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что $L^1{}_{m1}$, $L^2{}_{m2}$, $L^3{}_{m3}$, $L^4{}_{m4}$, $L^5{}_{m5}$ и $L^6{}_{m6}$ взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно

замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

R^{10} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10}, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{10};

R^{11} представляет собой водород, -C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, -C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}, или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–4 Z^{11}; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомами азота, к которым они присоединены, для образования 4–12-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–4 Z^{11};

каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой оксо, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, -OR^9, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^9$, -$C(O)N(R^9)_2$, -$N(R^9)_2$, -$N(R^9)_3^+$, -$N(R^9)C(O)R^9$, -$N(R^9)C(O)OR^9$, -$N(R^9)C(O)N(R^9)_2$, -$N(R^9)S(O)_2(R^9)$, -$NR^9S(O)_2N(R^9)_2$, -$NR^9S(O)_2O(R^9)$, -$NS(O)(R^9)_2$, -$OC(O)R^9$, -$OC(O)OR^9$, -$OC(O)N(R^9)_2$, -$Si(R^9)_3$, -SR^9, -$S(O)R^9$, -SF_5, -$S(O)(NR^9)R^9$, -$S(NR^9)(NR^9)R^9$, -$S(O)(NR^9)N(R^9)_2$, -$S(O)(NCN)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^9)_2$, -$C(O)N(R^9)S(O)_2R^9$ или -$S(O)_2N(R^9)C(O)R^9$, где каждый из Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, -NO_2, -N_3, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, -OR^{13}, -$C(O)R^{13}$, -$C(O)OR^{13}$, -$C(O)N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -

$N(R^{13})_3^+$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})S(O)_2(R^{13})$, $-NR^{13}S(O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)_2O(R^{13})$, $-NS(O)(R^{13})_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, $-Si(R^{13})_3$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-SF_5$, $-S(O)(NR^{13})R^{13}$, $-S(NR^{13})(NR^{13})R^{13}$, $-S(O)(NR^{13})N(R^{13})_2$, $-S(O)(NCN)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2N(R^{13})_2$, $-C(O)N(R^{13})S(O)_2R^{13}$ или $-S(O)_2N(R^{13})C(O)R^{13}$;

каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо выбран из оксо, галогена, -CN, C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, арила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, 5–10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_3^+$, $-N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)-N(R^{13})_2$ и $-S-R^{13}$; и

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$ галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), $-OC(O)(C_{1-9}$ алкил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-OC(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-OC(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-OC(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -OC(O)(арил), -OC(O)(гетероарил), -OC(O)(гетероциклил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), $-N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-C(O)(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), $-C(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -

NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9} алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил Z^{1b} необязательно замещен одним или более галогенами, C_{1-9} алкилами, C_{1-8} галогеналкилами, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкилами), -NH(C_{3-15} циклоалкилами), -NH(C_{1-8} галогеналкилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -NH(гетероциклилами), -N(C_{1-9} алкилами)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкилами)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкилами), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкилами), -NHC(O)(арилами), -NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)O(C_{1-9} алкилами), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинилами), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкилами), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкилами), -NHC(O)O(арилами), -NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкилами), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкилами), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкилами), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкилами), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкилами), -S(O)$_2$(арилами), -S(O)$_2$(гетероарилами), -S(O)$_2$(гетероциклилами), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкилами), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкилами)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкилами), -O(C_{1-8} галогеналкилами), -O(арилами), -O(гетероарилами), -O(гетероциклилами) или -O(C_{1-9} алкилами).

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^1 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, -OR^{12}, -C_{1-6} алкил или C_{3-5} циклоалкил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^1 представляет собой водород, фтор, хлор -CH_3 или -OCH_3.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^1 представляет собой водород.

5. Соединение по любому из пп. 1–3 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^1 представляет собой фтор.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^2 представляет собой водород, фтор, хлор, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C_{1-5}$ алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами или C_{3-5} циклоалкилом.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^2 представляет собой водород, -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-пропил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$ или $-OCHF_2$.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^2 представляет собой фтор.

9. Соединение по любому из пп. 1–7 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^2 представляет собой $-OCH_3$.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^3 представляет собой C-R^3, а R^3 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3.

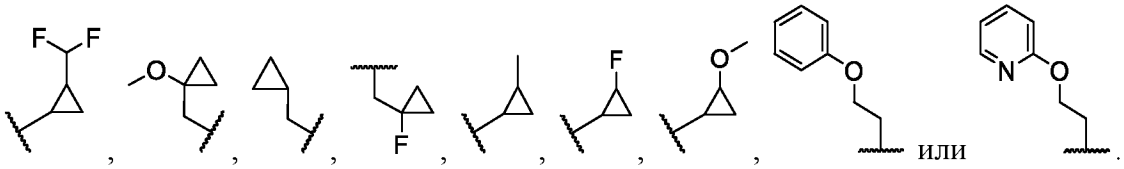
11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3.

12. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^3 представляет собой водород, $-CH_3$, $-C_2H_5$ или циклопропил.

13. Соединение по любому из пп. 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^3представляет собой N-R^3, а R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-6} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-6} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или 4–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^3.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3, или C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^3.

15. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^3 представляет собой -CH_3, -C_2H_5, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH(CH_3)OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_3$, -CH_2CH_2CN, -$CH_2CH_2CONH_2$, -$CH_2CH(CH_3)OCH_3$, циклопропил, циклобутил,



или .

16. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^3 представляет собой -CH_3.

17. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^3 представляет собой циклопропил.

18. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^4 представляет собой N.

19. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^4 представляет собой C-R^2.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^5 представляет собой C-R^6.

21. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^5 представляет собой N.

22. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где X^7 представляет собой C-R^7.

23. Соединение по любому из пп. 1–20 или 22, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^6 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, -CF_3, -CHF_2, -OR^{12}, C_{1-5} алкил или C_{3-5} циклоалкил.

24. Соединение по любому из пп. 1–20 или 22, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^6 представляет собой водород, фтор, хлор, -CH_3, -OCH_3 или циклопропил.

25. Соединение по любому из пп. 1–20 или 22, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^6 представляет собой водород или фтор.

26. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^7 представляет собой водород, фтор, хлор, -CN, -CF_3, -CHF_2, -OR^{12}, C_{1-3} алкил или C_{3-5} циклоалкил.

27. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^7 представляет собой водород, фтор, хлор, -CH_3, -OCH_3 или циклопропил.

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^7 представляет собой водород.

29. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^7 представляет собой фтор.

30. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый из L^1, L^2, L^3, L^4, L^5 и L^6 независимо представляет собой:

C_{1-10} алкил, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{2-10} алкенилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{2-10} алкинилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

2–6-членный гетероалкилен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

4–8-членный гетероциклен, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–2 Z^8;

C_{6-10} арилен необязательно замещенный 1–3 Z^8;

5–10-членный гетероарилен, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и необязательно замещенный 1–3 Z^8; или

-O-, -N(R^8)-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^8)-, -SO_2N(R^8)-, -SO_2-, -N(R^8)C(O)O-, -OC(O)O- или -N(R^8)C(O)N(R^8); и

каждое из m1, m2, m3, m4, m5 и m6 независимо равно 0 или 1;

при условии, что L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 11–20-членное макроциклическое кольцо.

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где L^1_{m1}, L^2_{m2}, L^3_{m3}, L^4_{m4}, L^5_{m5} и L^6_{m6}, взятые вместе с четырьмя последовательными атомами, между которыми они присоединены, образуют необязательно замещенное 12–16-членное макроциклическое кольцо.

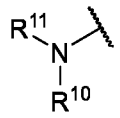
32. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{10} представляет собой водород или -CH_3, а R^{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11} или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}; или R^{10} и R^{11}, взятые вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}.

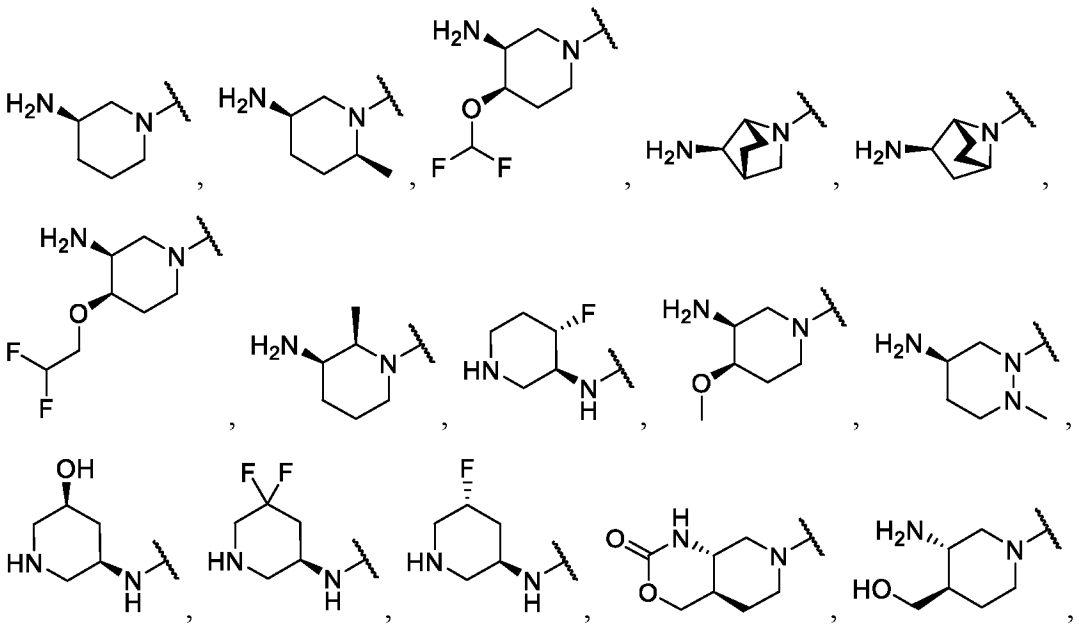
33. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{10} представляет собой водород или -CH_3, а R^{11} представляет собой 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{11}.

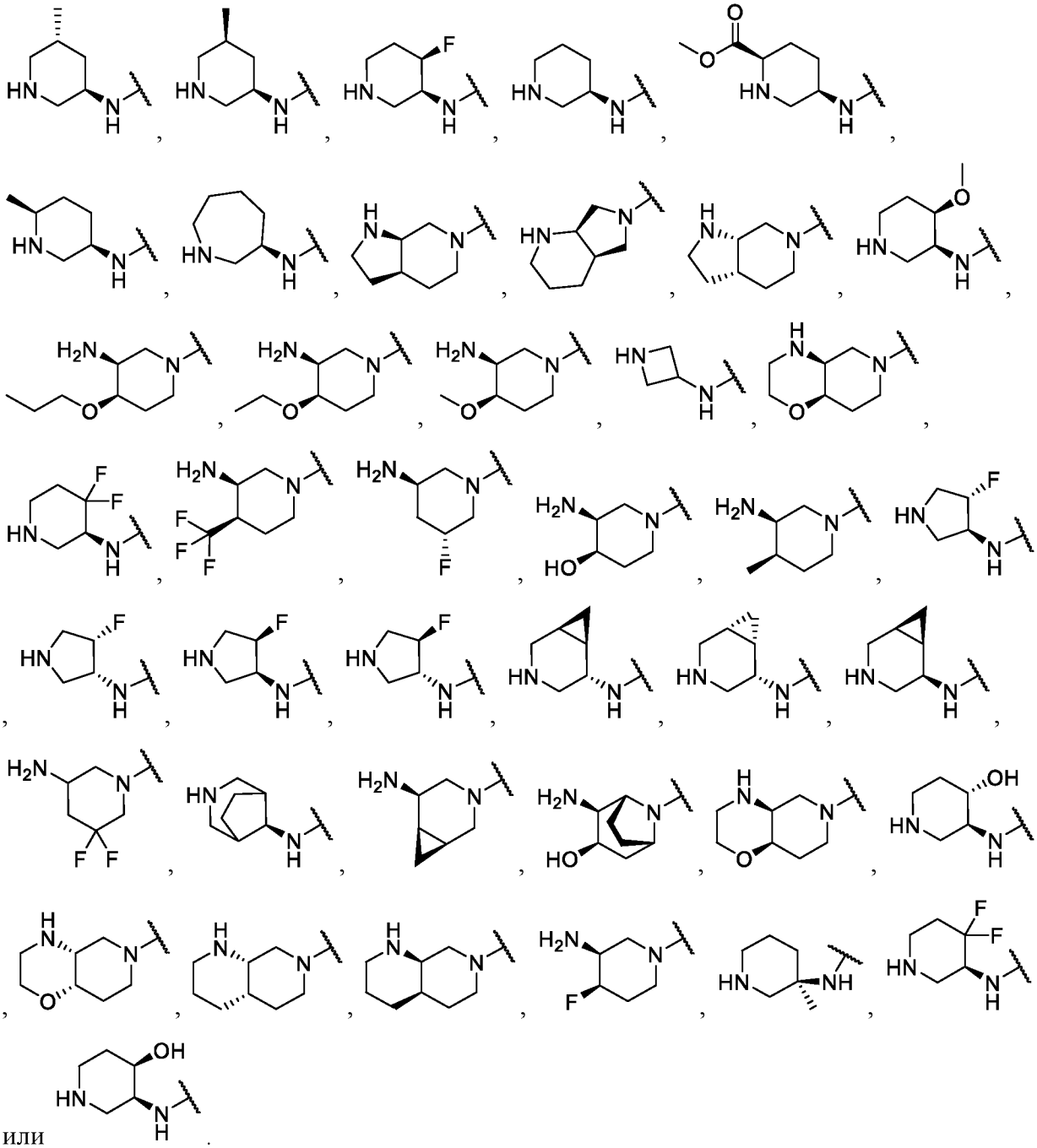
34. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{10} представляет собой водород, а R^{11} представляет собой 5–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CF_3$, фтора, -OH, $-NH_2$, -COOH и $-OCH_3$.

35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{11} представляет собой пирролидинил или пиперидинил, причем пирролидинил или пиперидинил может быть моноциклическим или частью бициклической системы, и может быть необязательно замещен 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CF_3$, фтора, -OH, -COOH и $-OCH_3$.

36. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомами азота, к которым они присоединены, для образования 4–10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 1–3 Z^{11}.

37. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент  представляет собой:





или .

38. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}.

39. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер,

где каждый из R^{12} и R^{13} независимо представляет собой водород, $-CH_3$, этил, изопропил, циклопропил, циклобутил, трет-бутил, CH_2-циклопропил, фторциклопропил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ или $-CH_2CHF_2$.

40. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–6-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-N(R^9)C(O)R^9$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-N(R^9)S(O)_2R^9$, $-OC(O)R^9$, $-OC(O)OR^9$, $-OC(O)N(R^9)_2$ или $-S(O)_2R^9$.

41. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый из Z^1, Z^2, Z^3, Z^6, Z^7 и Z^8 независимо представляет собой оксо, гидрокси, фтор, хлор, -CN, $-CH_3$, этил, изопропил, трет-бутил, $-CF_3$, $-CHF_2$, циклопропил, циклобутил, $-OCH_3$, -O-этил, -O-изопропил, -O-циклопропил, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, -C(O)-алкил, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил или $-NH_2$.

42. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый из Z^{1a} независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–6-членный гетероциклил, имеющий 1–2 гетероатомов, выбранных из O или N, который необязательно замещен 1–3 Z^{1b}, 5–6-членный гетероарил, имеющий 1–2 гетероатома, выбранных из O и N, и необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(O)R^{13}$, $N(R^{13})C(O)R^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-OC(O)N(R^{13})_2$ или $-S(O)_2R^{13}$.

43. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый Z^{1a} независимо представляет собой галоген, $-CH_3$, циклопропил или $-OCH_3$.

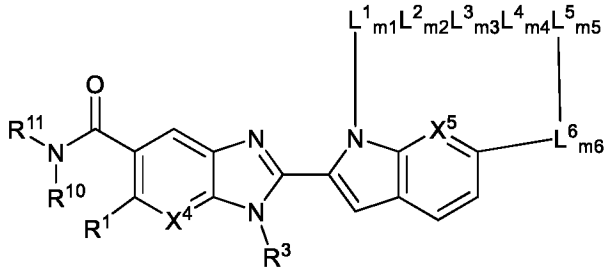
44. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый Z^{1b} независимо представляет собой гидрокси, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6}

алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил или -O(C_{1-6} алкил).

45. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3 Z^{1b}, -OR^{13}, -$C(O)R^{13}$, -$OC(O)R^{13}$, -$OC(O)OR^{13}$, -$OC(O)N(R^{13})_2$, -$N(R^{13})C(O)R^{13}$, -$N(R^{13})C(O)OR^{13}$ или -$N(R^{13})_2$.

46. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый из Z^{10} и Z^{11} независимо представляет собой фтор, хлор, -CN, -OH, -OCH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -CH_3, -CHF_2, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3 или -NH_2.

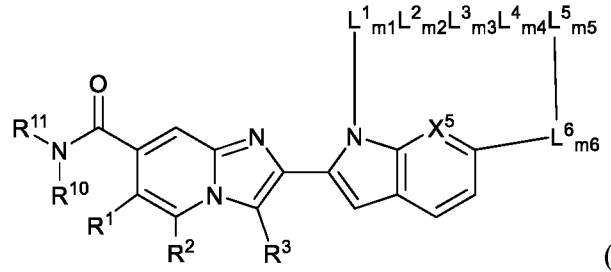
47. Соединение по любому из пп. 1-9, 13-19, 21 и 30-46, представленное формулой (Ia):



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

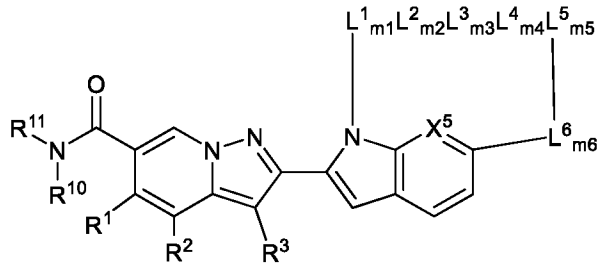
48. Соединения по любому из пп. 1-12, 21 и 30-46, представленное формулой (Ib):



(Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

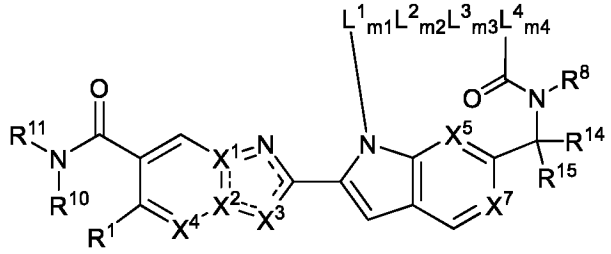
49. Соединения по любому из пп. 1-12, 21 и 30-46, представленное формулой (Ic):



(Ic)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

50. Соединения по любому из пп. 1–49, представленное формулой (Id):



(Id)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; и

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

или R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}, или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}.

51. Соединение по любому из пп. 1–50 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где:

L^1 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OCH_3$ и 5–6-членного гетероарила, необязательно замещенного галогеном;

L^2 представляет собой C_3-C_{10} циклоалкилен или C_{2-10} алкенилен, причем C_3-C_{10} циклоалкилен или C_{2-10} алкенилен необязательно замещен 1–3 заместителями,

выбранными из группы, состоящей из галогена, и C_{1-5} алкил необязательно замещен галогеном;

L^3 представляет собой -O- или -O-C_{1-6} алкилен;

L^4 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, 4–10-членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, 5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8 или C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8; и

m1 равно 1.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где:

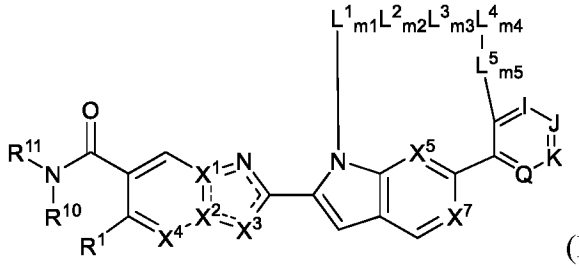
L^3 представляет собой -O-;

L^4 представляет собой C_{1-5} алкилен;

m3 равно 1; и

m4 равно 1.

53. Соединение по любому из пп. 1–49, представленное формулой (Ie):

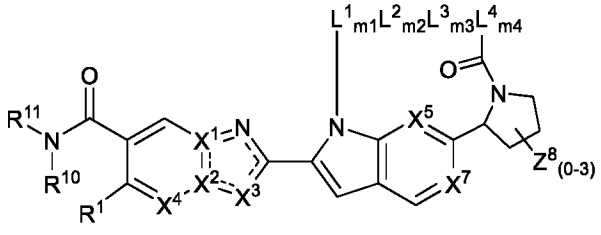


(Ie)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

каждый из I, J, K и Q независимо представляет собой N, CH, или C-Z^8, при условии, что по меньшей мере два из I, J, K и Q представляют собой CH или C-Z^8.

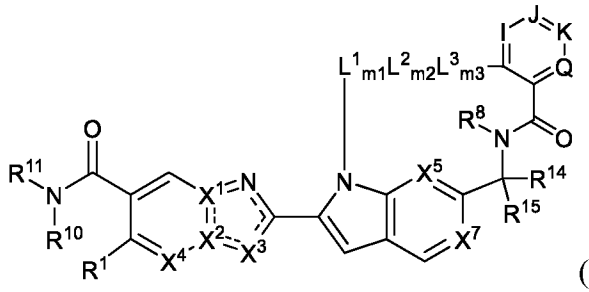
54. Соединения по любому из пп. 1–49, представленное формулой (If):



(If)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

55. Соединение по любому из пп. 1–49, представленное формулой (Ig):



(Ig)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

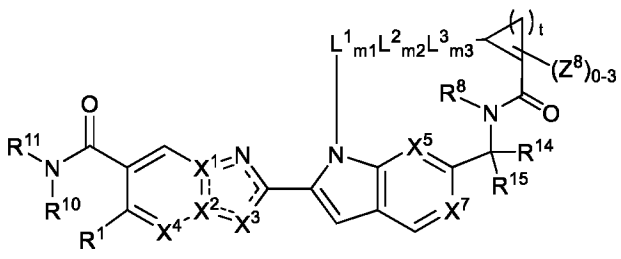
R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; и

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

или R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}, или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

каждый из I, J, K и Q независимо представляет собой N, CH, или C-Z^8, при условии, что по меньшей мере два из I, J, K и Q представляют собой CH или C-Z^8.

56. Соединение по любому из пп. 1–49, представленное формулой (Ih):



(Ih)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

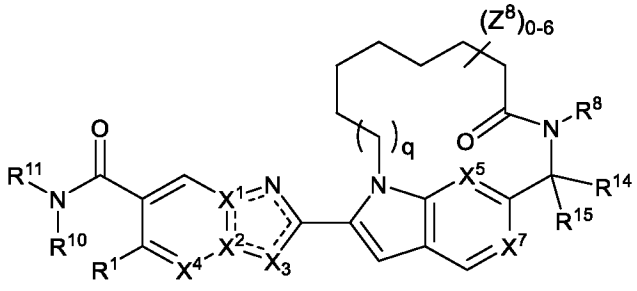
R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

или R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}, или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}; и

t равно 1, 2, 3 или 4.

57. Соединение по любому из пп. 1–49, формула (Ii):



(Ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

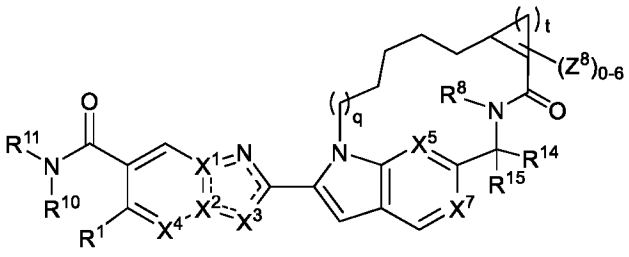
R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; и

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

или R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}, или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

q равно 0, 1 или 2.

58. Соединение по любому из пп. 1–49, представленное формулой (Ij):



(Ij)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; и

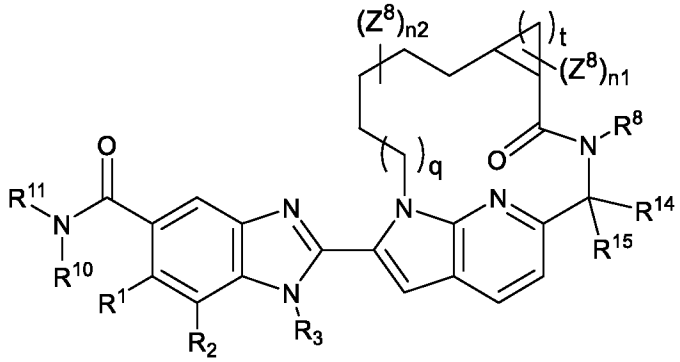
R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

или R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}, или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a};

t равно 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1 или 2.

59. Соединение по любому из пп. 1–9, 13–19 и 30–46, представленное формулой (Ij-1):



(Ij-1)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–2 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–2 Z^{1a},

C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–2 Z^{1a};

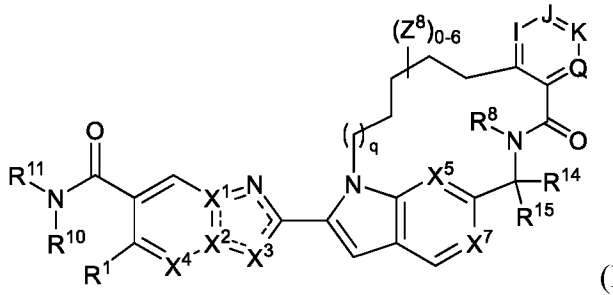
t равно 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1 или 2;

n1 равно 0, 1 или 2; и

n2 равно 0, 1, 2 или 3.

60. Соединение по любому из пп. 1–49, представленное формулой (Ik):



(Ik)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

каждый из I, J, K и Q независимо представляет собой N, CH или C-Z^8, при условии, что по меньшей мере два из I, J, K и Q представляют собой CH или C-Z^8;

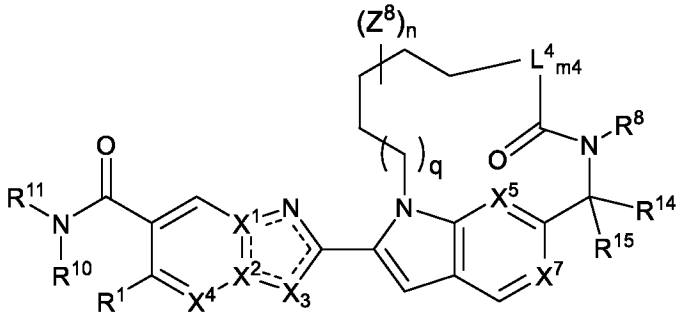
q равно 0, 1 или 2;

R^{14} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}; и

R^{15} представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a};

или R^{14} и R^{15} могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, для образования 3–6-членного циклоалкила, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}, или 4–6-членного гетероциклила, содержащего 1–2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, который необязательно замещен 1–3 Z^{1a}.

61. Соединение по любому из пп. 1–49, представленное формулой (Iv):



(Iv)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

L^4 представляет собой метилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8, C_{3-6} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8, 4–10-членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–2 Z^8, 6–10-членный арилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8 или 5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–2 Z^8;

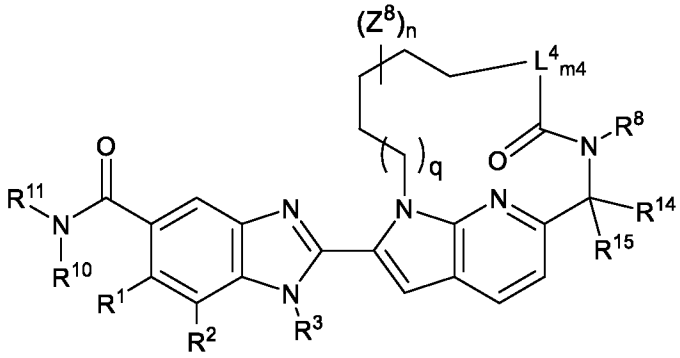
m4 равно 1;

q равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

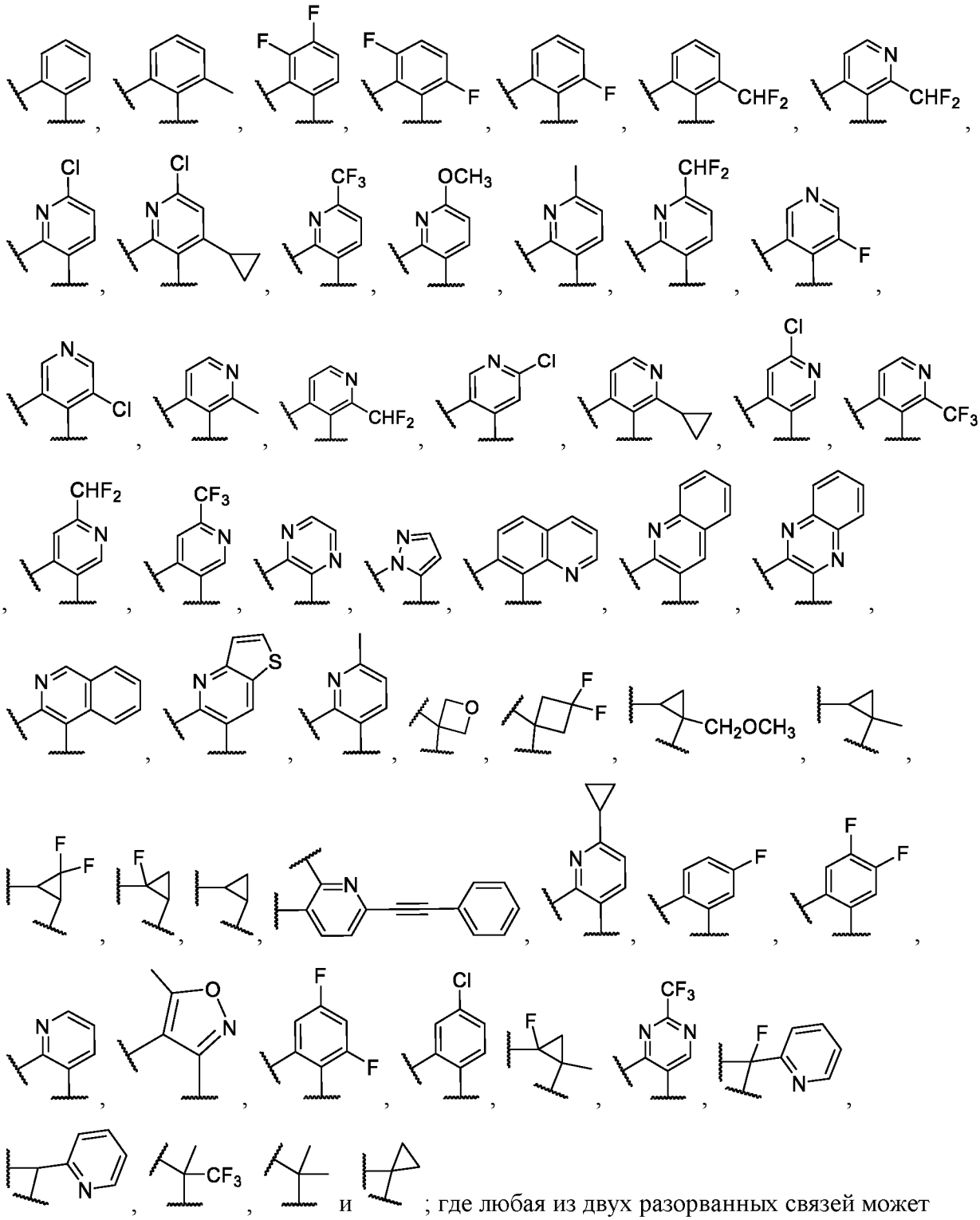
каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{4-6} гетероциклил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}.

62. Соединение п. 61, представленное формулой (Iv-1):

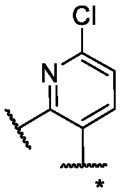


(Iv-1).

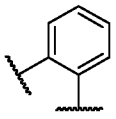
63. Соединение по п. 61 или п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где L^4 выбран из группы, состоящей из:

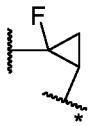


; где любая из двух разорванных связей может быть присоединена к -CO- в -CO-NR^8-.

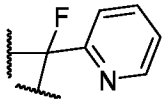
64. Соединение по п. 61 или п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где L^4 представляет собой 

, где разорванная связь с * присоединена к -CO- из $-NR^8-CO-$.

65. Соединение по п. 61 или п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где L^4 представляет собой 
.

66. Соединение по п. 61 или п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где L^4 представляет собой 

, где разорванная связь с * присоединена к -CO- из $-NR^8-CO-$.

67. Соединение по п. 61 или п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где L^4 представляет собой 

.

68. Соединение по п. 55 или п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где по меньшей мере два из I, J, K и Q представляют собой C-H, C-Cl, C-F, $C-OCH_3$, $C-CH_3$, C-циклопропил, $C-CH_2F$ или $C-CF_3$.

69. Соединение по любому из пп. 50–52 и 55–68, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{14} представляет собой метил, а R^{15} представляет собой водород.

70. Соединение по любому из пп. 1–52 и 55-69, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^8 представляет собой водород.

71. Соединение по любому из пп. 1–70 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый Z^8 независимо представляет собой галоген, C_{1-5} алкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, причем C_{1-5} алкил, $-O(C_{1-5}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, 6–

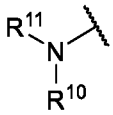
10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещен 1–2 галогенами или -O(C_{1-5} алкилом).

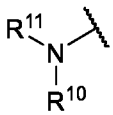
72. Соединение по любому из пп. 1–70 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый Z_8 независимо представляет собой -CF_3, -CHF_2, -OCH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, фтор, хлор, циклопропил или -CH_3, необязательно замещенный -OCH_3.

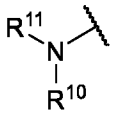
73. Соединение по любому из пп. 1–70 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где каждый Z^8 независимо представляет собой фтор, хлор, циклопропил или -CH_3.

74. Соединение по любому из пп. 1–70 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где Z^8 представляет собой фтор.

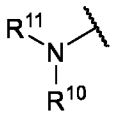
75. Соединение по любому из пп. 61–74 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где n равно 0, 1 или 2.

76. Соединение по любому из пп. 1–32 и 38–75 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент  представляет собой 5–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, -OR^{13}, -$N(R^{13})_2$, фтора, хлора и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного 1–3 Z^{1b}.

77. Соединение по любому из пп. 1–32 и 38–75 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент  представляет собой 5–8-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -NH_2, -NH(C_{1-5} алкил), -OH, фтора, C_{1-5} алкила и -O(C_{1-5} алкил), где C_{1-5} алкил или -O(C_{1-5} алкил) могут быть необязательно замещены фтором, -O(C_{1-5} алкил) или -OH.

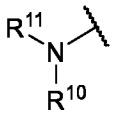
78. Соединение по любому из пп. 1–32 и 38–77 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент  представляет собой 5–8-членный моноциклический гетероциклил.

79. Соединение по любому из пп. 1–32 и 38–77 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент



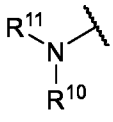
представляет собой 5–8-членный мостиковый бициклический гетероциклил.

80. Соединение по любому из пп. 1–32 и 38–77 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент



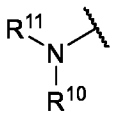
представляет собой 5–8-членный слитый бициклический гетероциклил.

81. Соединение по любому из пп. 1–32 и 38–77 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент



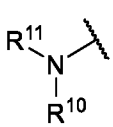
представляет собой 5–8-членный спиро-бициклический гетероциклил.

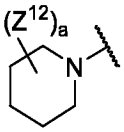
82. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76 и 79 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент



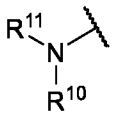
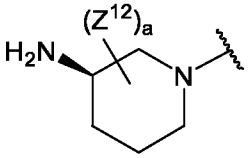
представляет собой мостиковый бициклический пиперидил или пирролидинил, причем пиперидил или пирролидинил необязательно замещен одним–тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ алкил), -OH, фтора и C_{1-5} алкила или $-O(C_{1-5}$ алкил), необязательно замещенного фтором, $-O(C_{1-5}$ алкил) или -OH.

83. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76 и 78 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент

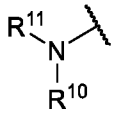
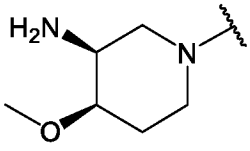
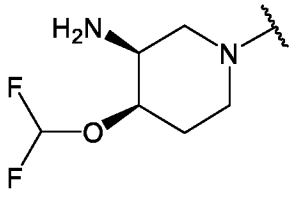
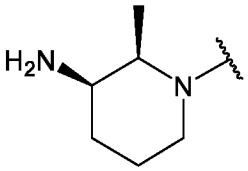
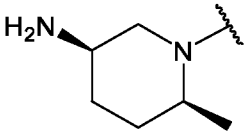


представляет собой  , причем каждый из Z^{12} независимо представляет собой $-NH_2$, фтор, -OH, C_{1-6} алкил или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; a равно 1, 2 или 3.

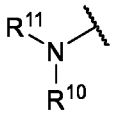
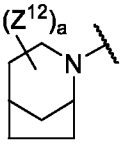
84. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76, 78 и 83 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент

 представляет собой  , причем каждый Z^{12} независимо представляет собой -F, -OH, C_{1-6} алкил или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; a равно 0, 1 или 2.

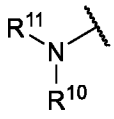
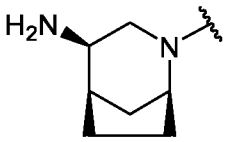
85. Соединение по любому из пп. 1-32, 38-76, 78, 83 и 84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер,

где фрагмент  представляет собой  ,  ,  или  .

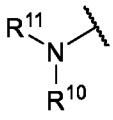
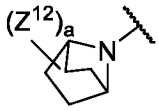
86. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76, 79 и 82 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент

 представляет собой  , причем каждый Z^{12} независимо представляет собой $-NH_2$, F или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; a равно 1, 2 или 3.

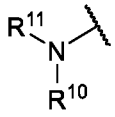
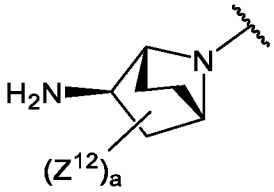
87. Соединение по п. 86 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где по меньшей мере один Z^{12} представляет собой $-NH_2$.

88. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76, 79, 82, 86 и 87 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  представляет собой  .

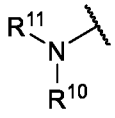
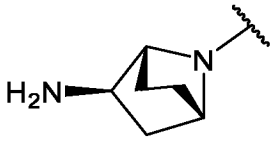
89. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76, 79 и 82 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент

 представляет собой  , причем каждый Z^{12} независимо представляет собой $-NH_2$, фтор,- OH или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; a равно 1, 2 или 3.

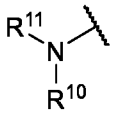
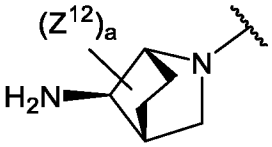
90. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76, 79, 82 и 89 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер,

где фрагмент  представляет собой  , причем каждый Z^{12} независимо представляет собой фтор, -OH или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; и a равно 0, 1 или 2.

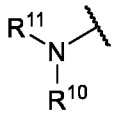
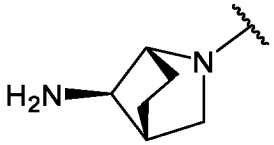
91. . Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76, 79, 82, 89 и 90 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер,

где фрагмент  представляет собой  .

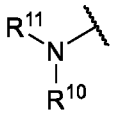
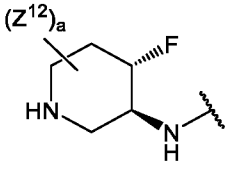
92. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76, 79 и 82 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент

 представляет собой  , причем каждый Z^{12} независимо представляет собой фтор,- OH или $-OCH_3$, необязательно замещенный F; и a равно 0, 1 или 2.

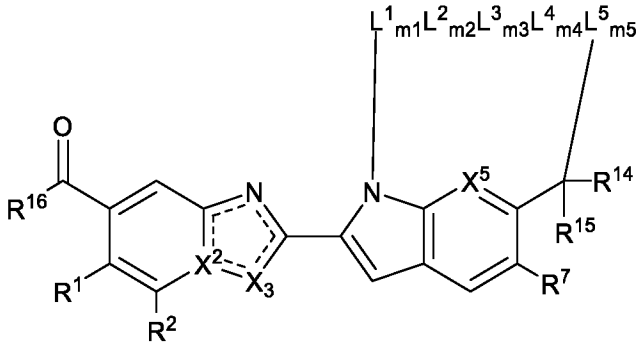
93. Соединение по любому из пп. 1–32, 38–76, 79, 82 и 92 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер,

где фрагмент  представляет собой  .

94. Соединение по любому из пп. 1–33 и 38–75 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где фрагмент

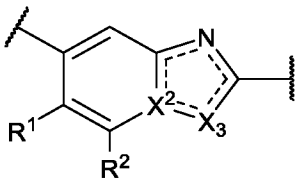
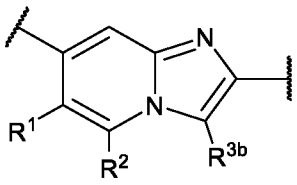
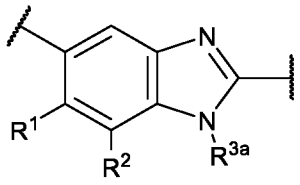

представляет собой  , причем каждый Z^{12} независимо представляет собой фтор, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-OCH_3$, необязательно замещенный фтором; и a равно 0, 1 или 2.

95. Соединение формулы (Iu):


(Iu),

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер,

где

фрагмент  представляет собой  или  ;

R^1 представляет собой водород или фтор;

R^2 представляет собой водород, $-OCH_3$, $-CH_3$, фтор, хлор, $-OCHF_2$ или $-OCF_3$;

R^{3a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2$-циклопропил, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$ или циклопропил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора $-CHF_2$;

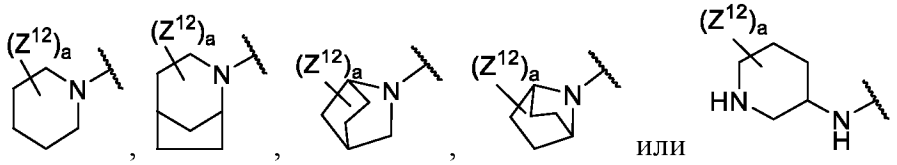
R^{3b} представляет собой $-CH_3$ или циклопропил;

X^5 представляет собой CH, N или CF;

R^7 представляет собой водород или фтор;

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, циклопропил или $-CF_3$; или R^{14} и R^{15}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^{16} представляет собой



; каждый Z^{12} независимо представляет собой $-NH_2$, фтор, $-OH$, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или $-OCH_3$, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора; a равно 1, 2 или 3;

L^1 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

L^2 представляет собой C_3-C_6 циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8 или C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

L^3 представляет собой -O-, -O-C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8 или C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

L^4 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, 4–10-членный гетероциклен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, C_3-C_{10} циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8, 5–10-членный гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8 или C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^8;

каждый Z^8 независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1a}, $-OR^9$, $-C(O)R^9$ или $-C(O)OR^9$;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b} или C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ или $-C(O)OR^{13}$;

каждый Z^{1b} независимо представляет собой гидрокси, галоген, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, 6–10-членный арил, 5–10-членный гетероарил, 4–10-членный гетероциклил, -O(C_{1-9} алкил), -O(C_{3-15} циклоалкил), -O(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)O(C_{1-9} алкил), -C(O)O(C_{3-15} циклоалкил) или -C(O)O(C_{1-8} галогеналкил);

каждый из R^9 и R^{13} независимо представляет собой водород, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкенил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{2-8} алкинил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, 4–10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b}, или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 Z^{1b};

L^5 представляет собой -NHCO-, -N(CH_3)CO- или -N($COCH_3$)-;

m1 равно 1;

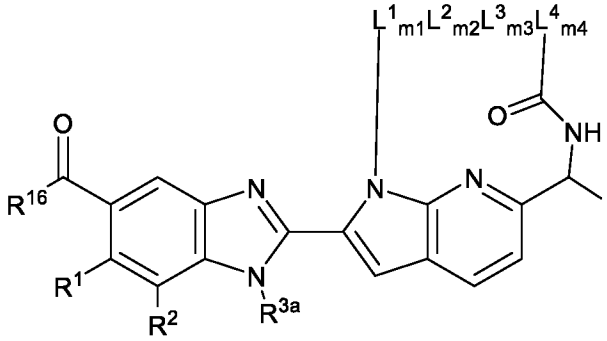
m2 равно 0 или 1;

m3 равно 0 или 1;

m4 равно 0 или 1; и

m5 равно 1.

96. Соединение п. 95, представленное формулой (Iu-1)



(Iu-1)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

97. Соединение по п. 95 или п. 96 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

L^1 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами;

L^2 представляет собой C_3-C_6 циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами, или C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами;

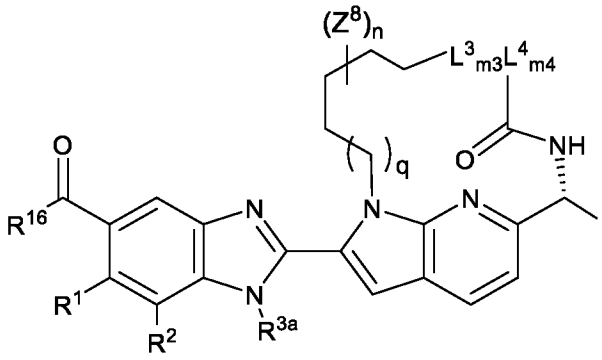
L^3 представляет собой -O-, -O-C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами или C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1–3 галогенами;

L^4 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8a}, 5–10-членный азотсодержащий гетероарилен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8b}, C_{6-10} арилен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8b} или C_3-C_6 циклоалкилен, необязательно замещенный 1–3 Z^{8b};

каждый Z^{8a} независимо представляет собой галоген или 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–2 галогенами; и

каждый Z^{8b} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, -O(C_{1-6} алкил), -O(C_{1-6} галогеналкил), -O(C_{3-6} циклоалкил), циклопропил или фенилэтинил.

98. Соединение по любому из пп. 95–97, представленное формулой (Iu-2)



(Iu-2)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

L^3 представляет собой -O-;

m3 равно 0 или 1;

m4 равно 1;

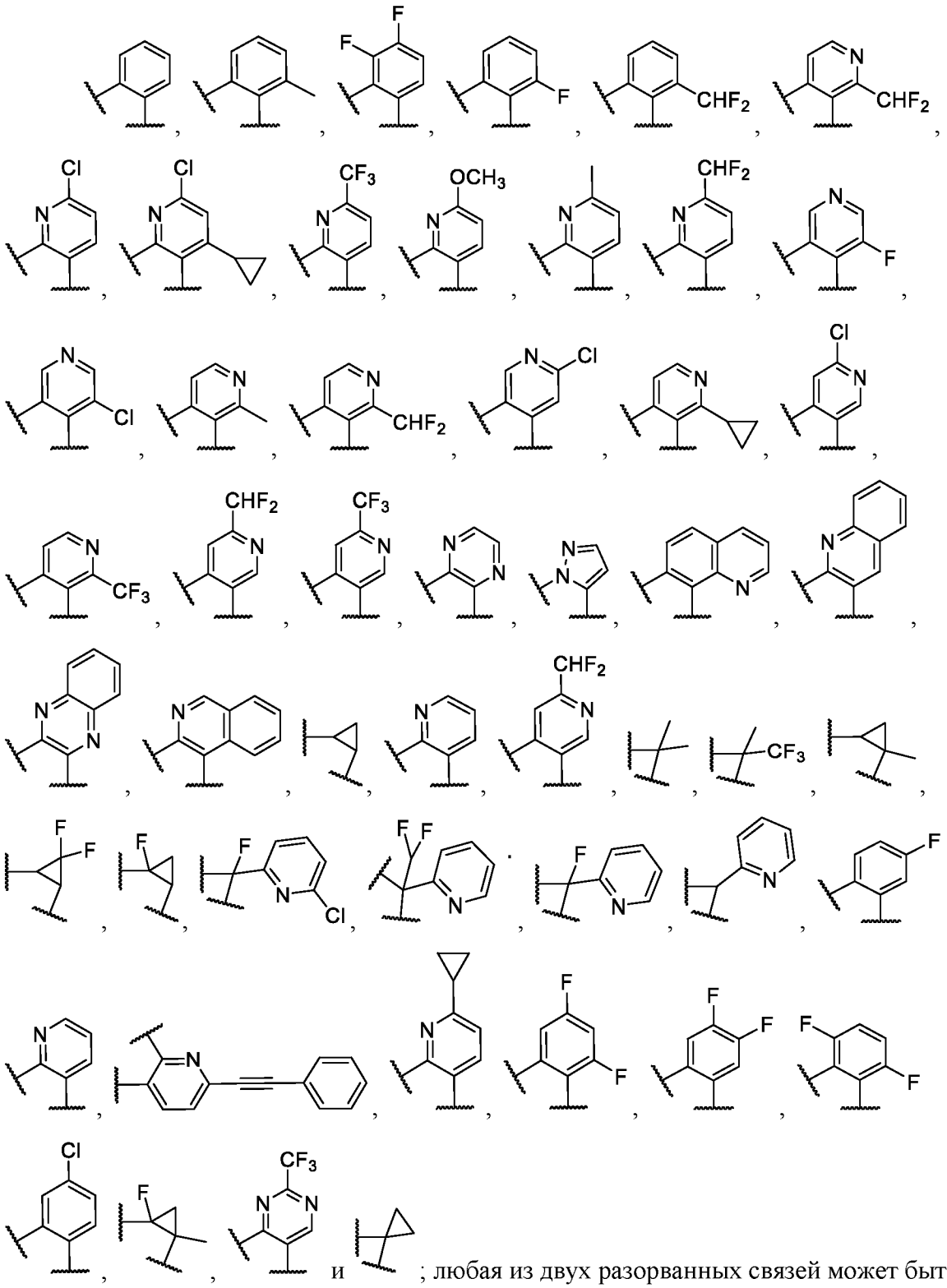
Z^8 представляет собой фтор;

n равно 0, 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1 или 2.

99. Соединение по любому из пп. 95–98 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

L^4 выбран из группы, состоящей из:

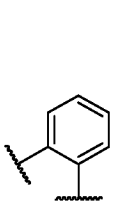
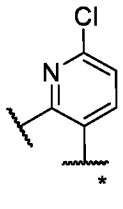
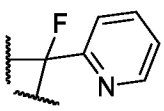
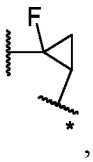


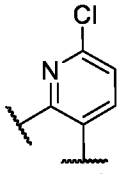
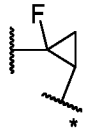
присоединена к L^5 или -CO- в -CO-NH-;

100. Соединение по п. 98 или п. 99 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

m3 равно 0;

q равно 1 или 2; и

L^4 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  и  ,

когда L^4 представляет собой или , разорванная связь с * присоединена к -CO- из -CO-NH-.

101. Соединение по п. 98 или п. 99 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где

m3 равно 1;

n равно 0 или 2;

q равно 1 или 2; и

L^4 представляет собой  или  .

102. Соединение по любому из пп. 95–101 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где по меньшей мере один Z^{12} представляет собой $-NH_2$.

103. Соединение по любому из пп. 95–102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^1 представляет собой водород.

104. Соединение по любому из пп. 95–103 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^2 представляет собой фтор.

105. Соединение по любому из пп. 95–103 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^2 представляет собой водород.

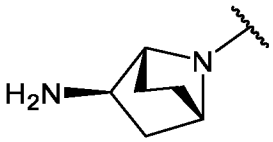
106. Соединение по любому из пп. 95–103 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^2 представляет собой $-OCH_3$.

107. Соединение по любому из пп. 95–106 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{3a} представляет собой $-CH_3$.

108. Соединение по любому из пп. 95–106 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{3a} представляет собой циклопропил.

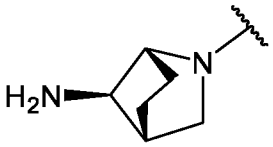
109. Соединение по любому из пп. 95–98 и 102–108 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где L^4 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и пиридила, необязательно замещенного 1–2 галогенами.

110. Соединение по любому из пп. 95–109 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{16} представляет собой



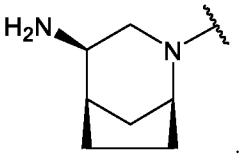
.

111. Соединение по любому из пп. 95–109 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{16} представляет собой



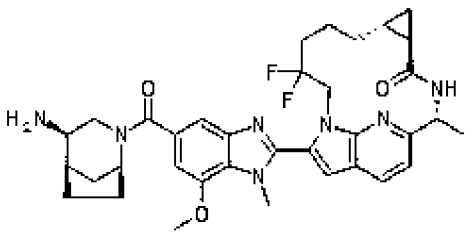
.

112. Соединение по любому из пп. 95–109 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где R^{16} представляет собой



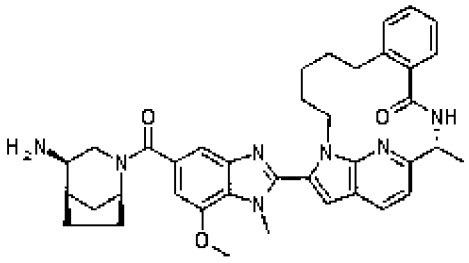
.

113. Соединение, которое представляет собой:



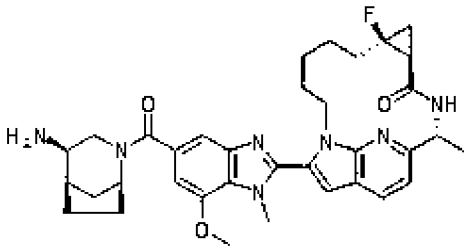
или его фармацевтически приемлемую соль.

114. Соединение, которое представляет собой:



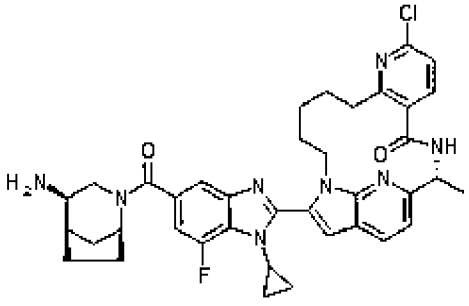
или его фармацевтически приемлемую соль.

115. Соединение, которое представляет собой:



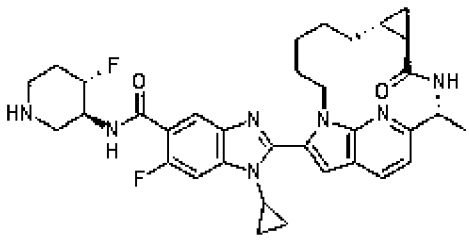
или его фармацевтически приемлемую соль.

116. Соединение, которое представляет собой:



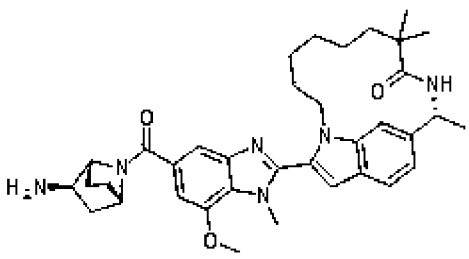
или его фармацевтически приемлемую соль.

117. Соединение, которое представляет собой:



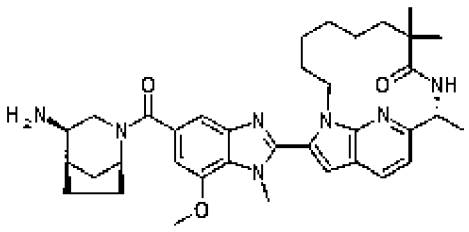
или его фармацевтически приемлемую соль.

118. Соединение, которое представляет собой:



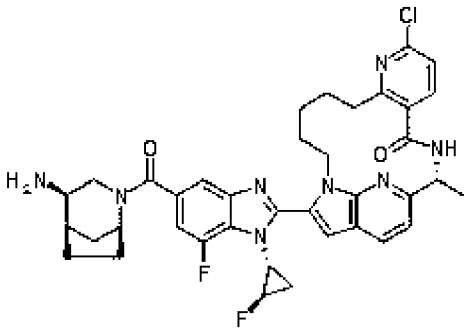
или его фармацевтически приемлемую соль.

119. Соединение, которое представляет собой:



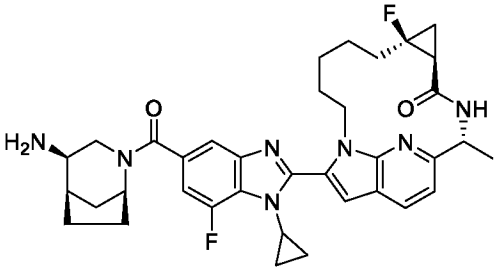
или его фармацевтически приемлемую соль.

120. Соединение, которое представляет собой:



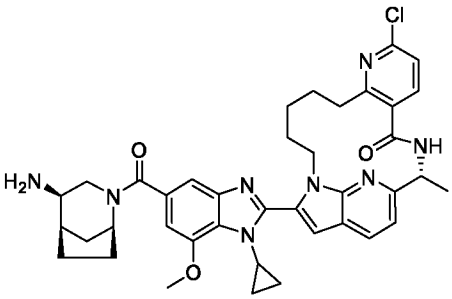
или его фармацевтически приемлемую соль.

121. Соединение, которое представляет собой



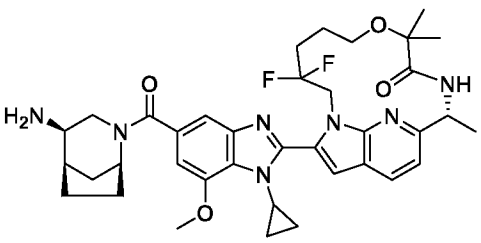
или его фармацевтически приемлемую соль.

122. Соединение, которое представляет собой



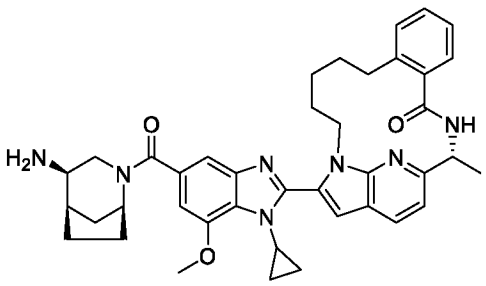
или его фармацевтически приемлемую соль.

123. Соединение, которое представляет собой



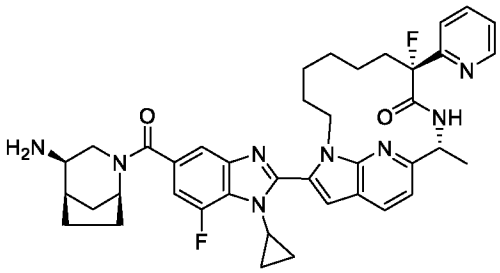
или его фармацевтически приемлемую соль.

124. Соединение, которое представляет собой



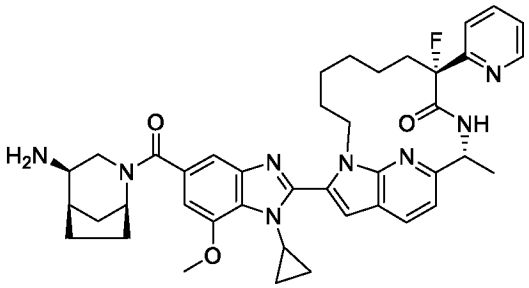
или его фармацевтически приемлемую соль.

125. Соединение, которое представляет собой



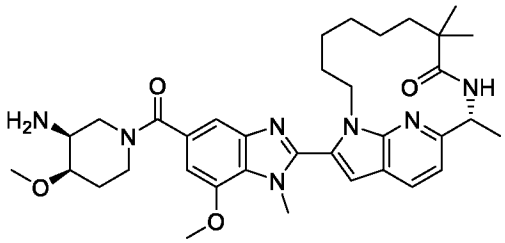
или его фармацевтически приемлемую соль.

126. Соединение, которое представляет собой



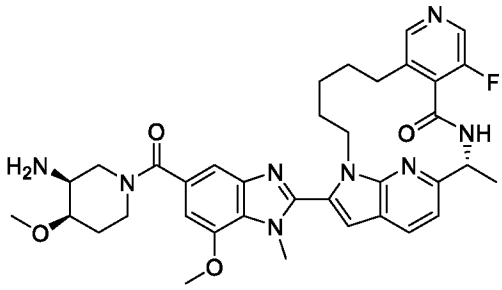
или его фармацевтически приемлемую соль.

127. Соединение, которое представляет собой



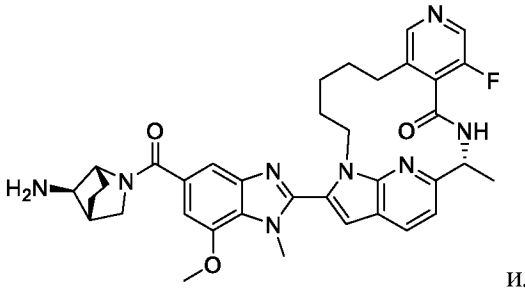
или его фармацевтически приемлемую соль.

128. Соединение, которое представляет собой



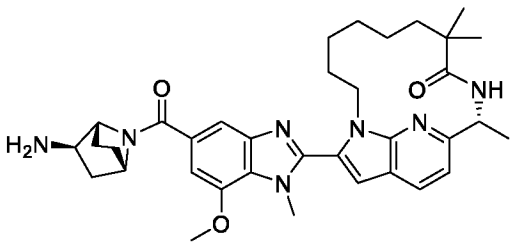
или его фармацевтически приемлемую соль.

129. Соединение, которое представляет собой



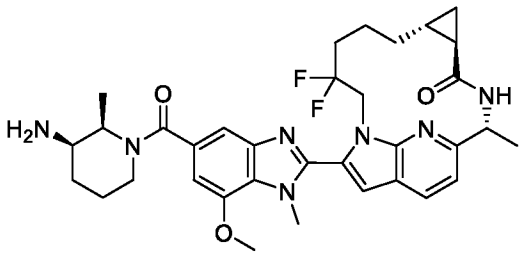
или его фармацевтически приемлемую соль.

130. Соединение, которое представляет собой



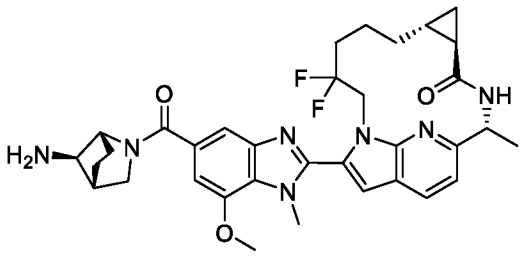
или его фармацевтически приемлемую соль.

131. Соединение, которое представляет собой



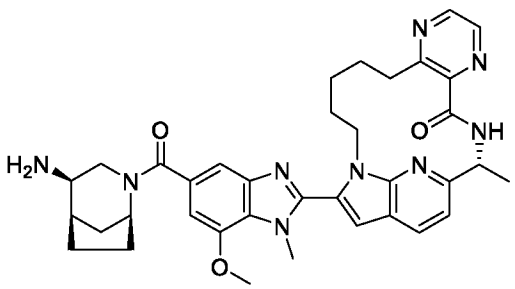
или его фармацевтически приемлемую соль.

132. Соединение, которое представляет собой



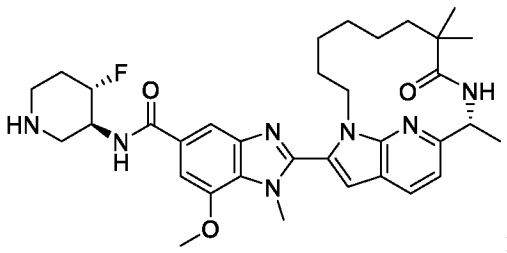
или его фармацевтически приемлемую соль.

133. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

134. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

135. Соединение, показанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

136. Соединение, показанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

137. Соединение, показанное в таблице 1.

138. Соединение, показанное в таблице 1A, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

139. Соединение, показанное в таблице 1A, или его фармацевтически приемлемая соль.

140. Соединение, показанное в таблице 1A.

141. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

142. Фармацевтическая композиция по п. 141, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

143. Фармацевтическая композиция по п. 142, в которой дополнительное терапевтическое средство представляют собой ингибитор янус-киназ.

144. Фармацевтическая композиция по п. 143, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой филготиниб, тофацитиниб, барицитиниб или упадацитиниб.

145. Способ ингибирования пептидиларгининдезиминазы типа 4 (PAD4), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера, или композиции по любому из пп. 141–144 нуждающемуся в этом пациенту.

146. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного пептидиларгининдезиминазой типа 4 (PAD4), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера, или композиции по любому из пп. 141–144 нуждающемуся в этом пациенту.

147. Способ по п. 146, причем заболевание или нарушение представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз, анкилозирующий спондилит, рак, хронический лимфоцитарный лейкоз, колит, волчанку, системную красную волчанку, кожную красную волчанку, ревматоидный артрит, рассеянный склероз или язвенный колит.

148. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника, острого лимфоцитарного лейкоза, анкилозирующего спондилита, рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колита, волчанки, системной красной волчанки, кожной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза или язвенного колита, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера, или композиции по любому из пп. 141–144 нуждающемуся в этом пациенту.

149. Способ лечения васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), антифосфолипидного синдрома, псориаза, воспалительных заболеваний легких, интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), острого поражения легких (ОПЛ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), муковисцидоза (МВ) и ОРДС, вызванного COVID-19, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров или таутомера, или композиции по любому из пп. 141–144 нуждающемуся в этом пациенту.

150. Соединение по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер для применения в терапии.

151. Соединение по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер для применения в производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита.

152. Соединение по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и по меньшей мере одно

дополнительное терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из филготиниба, тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба для применения в производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита.

153. Набор для лечения ревматоидного артрита или заболевания или состояния, поддающегося лечению путем ингибирования пептидиларгининдеиминазы типа 4 (PAD4) у нуждающегося в этом пациента, включающий:

a) соединение по любому из пп. 1–140 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер;

b) дополнительное терапевтическое средство; и необязательно

c) этикетку или инструкцию по применению.