(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392568 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.22

(22) Дата подачи заявки
2021.07.12

(51) Int. Cl. ***C07D 498/10*** (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
C07K 5/02 (2006.01)

(54) МАКРОЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ CFTR

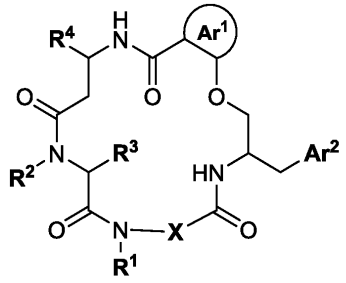
(31) **PCT/EP2021/056724**
(32) **2021.03.16**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/069292**
(87) **WO 2022/194399 2022.09.22**

(71) Заявитель:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД (CH)

(72) Изобретатель:
Болли Мартин, Брочи Кристина (CH), Коммандёр Мальгожата (NL), Гэтфилд Джон, Киммерлен Тьерри, Синдт Эрве (CH), Спрингер Джаспер, Вагнер Клеменс, Вегерт Анита (NL), Уильямс Джоди Т. (CH)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к макроциклическим соединениям формулы (I)



,

где Ar^1, Ar^2, R^1, R^2, R^3, R^4 и X являются такими, как описано в описании, их получению, к их фармацевтически приемлемым солям и к их применению в качестве фармацевтических препаратов, к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I), и, в особенности, к их применению в качестве модуляторов CFTR.

202392568 A1

202392568 A1

МАКРОЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ CFTR

Настоящее изобретение относится к новым макроциклическим соединениям Формулы (I) и их применению в качестве фармацевтических препаратов при лечении CFTR-связанных заболеваний и нарушений, таких как, в особенности, кистозный фиброз. Изобретение также касается родственных аспектов, включая способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений Формулы (I), и их применение в качестве модуляторов CFTR.

Кистозный фиброз (CF; муковисцидоз, иногда также называемый фиброзно-кистозной болезнью поджелудочной железы или фиброзом поджелудочной железы) является аутосомно-рецессивным генетическим заболеванием, вызванным дисфункциональным эпителиальным хлоридным/бикарбонатным каналом, называемым регулятором трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (CFTR). Дисфункция CFTR приводит к нарушению регуляции транспорта хлоридов, бикарбонатов и воды на поверхности секреторного эпителия, вызывая накопление клейкой слизи в органах, включая легкие, поджелудочную железу, печень и кишечник, и, как следствие, полиорганную дисфункцию. Наиболее деструктивные эффекты при CF в настоящее время наблюдаются в легких, которые – вследствие аномальной гидратации жидкости, покрывающей поверхность дыхательных путей, закупорки слизью, нарушения мукоцилиарного клиренса, хронического воспаления и инфекции - со временем теряют свою функциональность, что приводит к смерти от дыхательной недостаточности (Elborn, 2016). Человеческий CFTR представляет собой мультидоменный белок, состоящий из 1480 аминокислот. У пациентов с CF было обнаружено множество различных мутаций, вызывающих дисфункцию CFTR, которая приводит, например, к отсутствию функциональных белков CFTR (мутации I класса), дефектам миграции CFTR (мутации II класса), дефектам регуляции CFTR (также известным как дефекты гейтирования; мутации III класса), дефектам проводимости CFTR (мутации IV класса), уменьшению количества белка CFTR, либо вследствие дефектов сплайсинга

(мутации V класса), либо вследствие сниженной стабильности CFTR (мутации VI класса), отсутствию белка CFTR вследствие нестабильности мРНК (мутации VII класса) (de Boeck, Acta Paediatr. 2020, 109(5):893-895). База данных CFTR2 (http://cftr2.org; данные получены 06.07.2021) на данный момент содержит информацию о 360 мутациях, вызывающих заболевание. Несомненно, наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 (F508del; в базе данных CFTR2 частота встречаемости аллеля 0.697), что приводит к нарушению укладки канала во время синтеза в эндоплазматическом ретикулуме, деградации неправильно уложенного белка и, как следствие, сильному снижению транспорта к поверхности клетки (мутация II класса). Остаточный F508del-CFTR, который мигрирует к клеточной поверхности, является функциональным, однако в меньшей степени, чем CFTR дикого типа, т.е. F508del-CFTR также содержит дефект гейтирования (Dalemans, 1991). Приблизительно 40% от всего числа пациентов с CF являются гомозиготными по мутации F508del, в то время как другие ~40% от всего числа пациентов являются гетерозиготными по мутации F508del и являются носителями другой вызывающей заболевание мутации из класса I, II, III, IV, V, VI или VII. Такие мутации, вызывающие заболевания, встречаются значительно реже: G551D мутация III класса (частота встречаемости аллеля 0.0210), G542X мутация I класса (частота встречаемости аллеля 0.0254) и N1303K мутация II класса (частота встречаемости аллеля 0.0158) являются следующими по распространенности.

В настоящее время лечение CF осуществляют рядом лекарственных препаратов, направленных на симптомы и дисфункции различных органов. Дисфункцию кишечника и поджелудочной железы лечат с момента постановки диагноза путем приема пищевых добавок с пищеварительными ферментами поджелудочной железы. Симптомы со стороны легких в основном лечат с помощью ингаляции гипертонического солевого раствора, муколитиков, противовоспалительных препаратов, бронхорасширяющих средств и антибиотиков (Elborn, 2016).

В дополнение к симптоматическому лечению, для пациентов с определенными мутациями CFTR были разработаны и одобрены модуляторы CFTR. Эти соединения непосредственно улучшают миграцию CFTR к поверхности клеток (корректоры CFTR) или улучшают функцию CFTR на

поверхности клеток (усилители CFTR). Модуляторы CFTR также могут усиливать функцию немутированного (т.е. дикого типа) CFTR, и поэтому изучаются при заболеваниях, при которых усиление функции CFTR дикого типа будет иметь благоприятное действие при нарушениях, не связанных с CF, таких как хронический бронхит/ХОЗЛ (Le Grand, J Med Chem. 2021, 64(11):7241-7260. Patel, Eur Respir Rev. 2020, 29(156):190068) и болезнь сухих глаз (Flores, FASEB J. 2016, 30(5):1789-1797).

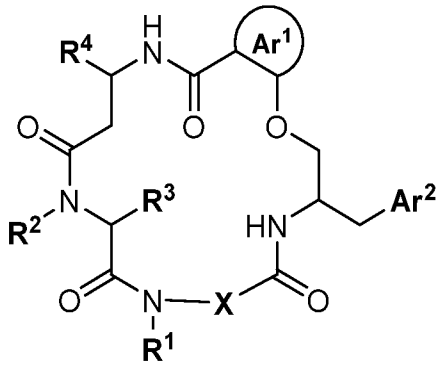
Модуляторы CFTR и их комбинации можно обнаружить и оптимизировать, оценивая их способность промотировать миграцию и функцию мутированного CFTR в культивируемых *in vitro* рекомбинантных и первичных клеточных системах. Активность в таких системах позволяет спрогнозировать активность у пациентов с CF.

Публикация WO2019/161078 раскрывает макроциклы в качестве модуляторов кистозного фиброза, причем указанные макроциклы обычно представляют собой 15-членные макроциклы, содержащие (пиридинкарбонил)-сульфамоильный фрагмент, который присоединен к дополнительной ароматической группе. Макроциклические тетрапептиды (12- или 13-членные), включая соединение Апицидин (CAS: 183506-66-3), были предложены в качестве потенциальных средств для лечения CF (Hutt DM и др. ACS Med Chem Lett. 2011;2(9):703-707. doi:10.1021/ml200136e). Публикация WO2020/128925 раскрывает макроциклы, способные модулировать активность CFTR, причем указанные макроциклы содержат необязательно замещенный двухвалентный N-(пиридин-2-ил)пиридинил-сульфонамидный фрагмент. Немакроциклические корректоры CFTR и/или усилители CFTR были раскрыты, например, в WO2011/119984, WO2014/015841, WO2007/134279, WO2010/019239, WO2011/019413, WO2012/027731, WO2013/130669, WO2014/078842 и WO2018/227049, WO2010/037066, WO2011/127241, WO2013/112804, WO2014/071122 и WO2020/128768. Более того, отдельные макроциклы приведены в качестве скрининговых соединений, в которых фениленовая группа, которая является частью указанных макроциклов, всегда является незамещенной (регистрационный номер CAS: CAS-2213100-89-9, CAS-2213100-96-8, CAS-2213100-99-1, CAS-2213101-02-9, CAS-2213101-04-1, CAS-2213101-06-3, CAS-2213101-08-5, CAS-2213101-09-6, CAS-2213101-19-8, CAS-2213101-24-5, CAS-2215788-95-5, CAS-2215788-98-8, CAS-2215789-01-6, CAS-2215789-02-7, CAS-

2215789-09-4, CAS-2215789-15-2, CAS-2215789-20-9, CAS-2215789-24-3, CAS-2215789-35-6, CAS-2215789-37-8, CAS-2215946-94-2, CAS-2215947-04-7, CAS-2215947-13-8, CAS-2215947-24-1, CAS-2215947-34-3, CAS-2215947-44-5, CAS-2215947-51-4, CAS-2215947-64-9, CAS-2215947-68-3, CAS-2215947-78-5, CAS-2215947-91-2, CAS-2215954-57-5, CAS-2216342-34-4, CAS-2216342-78-6, CAS-2216342-86-6, CAS-2216343-03-0, CAS-2216343-09-6, CAS-2216343-14-3, CAS-2216343-18-7, CAS-2216343-24-5, CAS-2216343-32-5, CAS-2216343-38-1, CAS-2216343-45-0, CAS-2216343-53-0, CAS-2216343-59-6, CAS-2216343-64-3, CAS-2216343-74-5, CAS-2216343-76-7).

Настоящее изобретение обеспечивает макроциклические соединения, которые являются модуляторами CFTR. Таким образом, соединения настоящего изобретения могут быть полезными для лечения кистозного фиброза.

1) Первый аспект изобретения относится к соединениям Формулы (I)



Формула (I),

где

❖ **X** представляет собой -C$\mathbf{R^{X1}R^{X2}}$, где

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, которое представляет собой:

- C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил (в особенности, циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил);
- C_{5-6}-циклоалкан-1,1-диил, который конденсирован с бензольным кольцом (в особенности, 1,3-дигидро-2H-инден-2,2-диил);
- C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил, где указанная C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диильная группа независимо монозамещена посредством C_{1-3}-алкокси, фтора или гидрокси; или дизамещена посредством фтора;
- C_{4-6}-гетероциклоалкандиил, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота, где указанный азот, когда он имеет

свободную валентность, является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила и -COO-C_{1-3}-алкила; или

- C_{4-6}-гетероциклоалкандиил, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода;

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ оба независимо представляют собой C_{1-4}-алкил (в особенности, такая группа **X** означает пропан-2,2-диил); или

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ представляет собой водород, и

$\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой

- водород;
- C_{1-6}-алкил (в особенности, C_{1-4}-алкил);
- C_{1-4}-фторалкил;
- C_{3-6}-циклоалкил;
- C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством

➢ гидрокси;

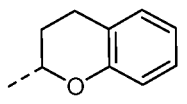
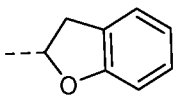
➢ C_{1-4}-алкокси;

➢ -$\mathbf{L^{X1}}$-C_{3-6}-циклоалкила, где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или дизамещен посредством фтора; и где $\mathbf{L^{X1}}$ независимо представляет собой прямую связь или кислород;

➢ C_{4-6}-гетероциклоалкила, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода;

➢ -N$\mathbf{R^{N1}R^{N2}}$, где $\mathbf{R^{N1}}$ и $\mathbf{R^{N2}}$ вместе с азотом образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо, содержащее атом азота (т.е. азетидин-1-ильное, пирролидин-1-ильное или пиперидин-1-ильное кольцо), где указанное кольцо моно- или дизамещено посредством фтора;

➢ частично ароматического бициклического кольца, которое представляет собой

 или  ; или

- -$\mathbf{L^{X2}}$-$\mathbf{Ar^{X2}}$, где

➢ $\mathbf{L^{X2}}$ независимо представляет собой прямую связь, C_{1-3}-алкилен, -C_{1-3}-алкилен-O-* или -C_{1-3}-алкилен-O-C_{1-2}-алкилен-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $\mathbf{Ar^{X2}}$; и

➢ $\mathbf{Ar^{X2}}$ независимо представляет собой арил (в особенности, фенил или нафтил) или 5-10-членный гетероарил (в особенности, оксадиазолил, триазолил, изоксазолил, пиридинил или хинолинил); где указанная группа $\mathbf{Ar^{X2}}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из

- C_{1-4}-алкила;
- C_{1-3}-алкокси;
- галогена;
- C_{3-6}-циклоалкила;
- C_{1-3}-фторалкила; и
- $\mathbf{Ar^{X3}}$, где $\mathbf{Ar^{X3}}$ независимо представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил); где указанная группа $\mathbf{Ar^{X3}}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкила, C_{3-5}-циклоалкила, C_{1-3}-фторалкила и галогена; и

$\mathbf{R^1}$ независимо представляет собой

- водород;
- -C_{1-8}-алкил (в особенности, метил);
- -C_{2-6}-алкил, где указанный C_{2-6}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, *трет*-бутокси);
- -C_{1-6}-алкил (где, в особенности, указанный -C_{1-6}-алкил означает -$(CH_2)_{\mathbf{m}}$-, где **m** представляет собой целое число 1 или 2), где указанный C_{1-6}-алкил монозамещен посредством $\mathbf{R^{11}}$; где $\mathbf{R^{11}}$ независимо представляет собой

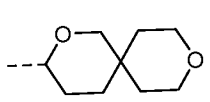
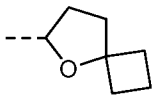
➢ насыщенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, где указанные гетероатомы независимо выбирают из азота и кислорода, где указанный 5- или 6-членный гетероциклоалкил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), галогена и бензила;

➢ C_{3-6}-циклоалкил (в особенности, циклогексил), где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси);

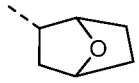
➢ фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, галогена, циано и морфолин-4-ила;

➢ бензилокси;

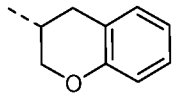
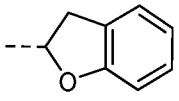
➢ спироциклический фрагмент, который представляет собой

 или  ;

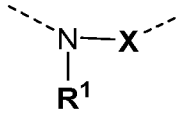
➢ насыщенное бициклическое кольцо, которое представляет собой

 ; или

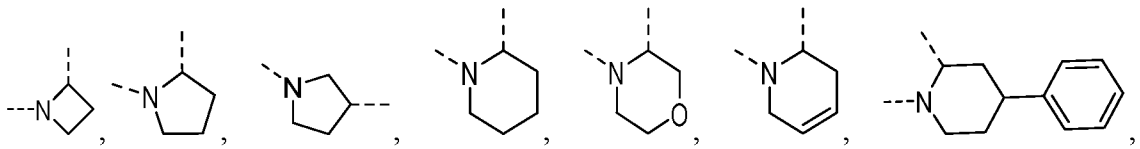
➢ частично ароматическое бициклическое кольцо, которое представляет собой

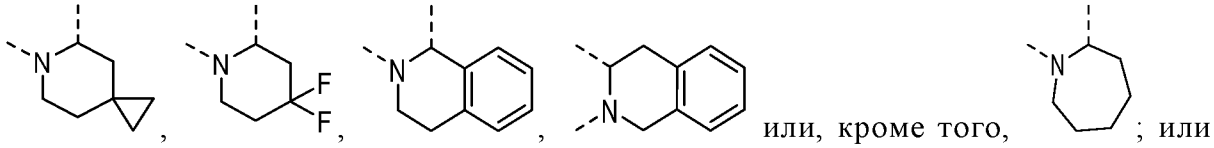
 или  ;

❖ или фрагмент

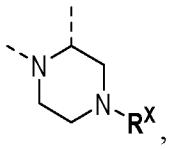


представляет собой гетероциклическое кольцо, которое означает





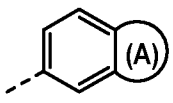
или, кроме того, ; или

 ,

где $\mathbf{R^X}$ представляет собой

- водород;
- C_{1-4}-алкил;
- C_{3-6}-циклоалкил;

- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством C_{3-4}-циклоалкила;
- C_{2-4}-алкил, где указанный C_{2-4}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
- фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена [в особенности, такая группа означает фенил или пиридинил; где указанная группа независимо является незамещенной или замещенной, согласно приведенному выше определению];
-  , где $\mathbf{R^{SX1}}$ представляет собой водород или -CO-O-C_{1-4}-алкил;
- -CO-$\mathbf{R^{OX1}}$ или -SO_2-$\mathbf{R^{OX1}}$; где $\mathbf{R^{OX1}}$ независимо представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси (в особенности, метокси), тетрагидропиранила, морфолин-4-ила, фенила, 10-членного гетероарила (в особенности, хинолинила) или -$N\mathbf{R^{ONX1}R^{ONX2}}$, где $\mathbf{R^{ONX1}}$ и $\mathbf{R^{ONX2}}$ независимо представляют собой водород или C_{1-3}-алкил;
  - тетрагидропиранил;
  - фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил или пиразинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена; или
  - группу структуры (R^{X-A}):



(R^{X-A}),

где (A) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (A) содержит два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота; где указанное кольцо

(A) независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и C_{1-3}-алкила; или

- -CO-O-$\mathbf{R}^{OX2}$; где $\mathbf{R}^{OX2}$ представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - 2,2,2-трихлорэтил; или
  - тетрагидропиранил;

$\mathbf{R}^2$ представляет собой C_{1-4}-алкил (в особенности, метил);

$\mathbf{R}^3$ представляет собой водород; C_{1-6}-алкил (в особенности, метил, изобутил); -CH_2-C_{3-6}-циклоалкил (в особенности, -CH_2-циклопропил, -CH_2-циклобутил, -CH_2-циклопентил, -CH_2-циклогексил); или C_{2-4}-алкинил (в особенности, -CH_2-C≡CH);

$\mathbf{R}^4$ представляет собой группу -CO-NH-$\mathbf{R}^{41}$; где $\mathbf{R}^{41}$ представляет собой

- C_{2-6}-алкил, который монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси), C_{1-4}-фторалкокси (в особенности, дифторметокси или трифторметокси) или гидрокси;
- C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкилен-O-CH_2-CH_2-;
- -CH_2-CH_2-C_{5-6}-гетероциклоалкил, где указанный C_{5-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода, где указанный C_{5-6}-гетероциклил является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила);
- -$\mathbf{L}^1$-арил; где $\mathbf{L}^1$ представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-*, -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-*, -CH(CH_2-OH)-CH_2-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L}^1$ присоединен к арилу; где арил представляет собой фенил или нафтил (в особенности, фенил); где указанный арил является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил, этил, *трет*-бутил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, этокси), C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-фторалкокси, галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), циано, C_{3-6}-циклоалкил, C_{3-6}-циклоалкилметил, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил, гидрокси-C_{1-3}-алкил, C_{2-3}-алкинил, морфолин-4-ил, C_{1-3}-алкил-SO_2-, 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиразолил, триазолил, пиримидинил, пиразинил), или -N$\mathbf{R}^{N41}\mathbf{R}^{N42}$,

где независимо $\mathbf{R^{N41}}$ означает водород или C_{1-4}-алкил, и $\mathbf{R^{N42}}$ означает водород или C_{1-4}-алкил;

• **-L^2-HET**; где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-*, -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-*, -CH(CH_2-OH)-CH_2-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L^2}$ присоединен к **HET** (в особенности, $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-CH_2-); где **HET** представляет собой 5-10-членный гетероарил, где указанный **HET** независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил, этил, изопропил, *трет*-бутил); C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси); C_{1-3}-фторалкил; C_{1-3}-фторалкокси; галоген; циано; C_{3-6}-циклоалкил; C_{3-6}-циклоалкилметил; C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил; гидрокси-C_{1-3}-алкил; C_{2-3}-алкинил; бензил; или фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси) или C_{1-4}-фторалкокси (в особенности, трифторметокси);

• -CH_2-CH_2-**HCy^1**, где **HCy^1** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, где, если присутствует, указанный азот, когда он имеет свободную валентность, является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила); и где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси), C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-фторалкокси, галоген (в особенности, хлор) или циано;

• -CH_2-CH_2-**HCy^2**, где **HCy^2** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-членного гетероарила, который конденсирован с 5-7-членным насыщенным карбоциклическим кольцом; или

• **-L^3-HCy^3**, где $\mathbf{L^3}$ представляет собой прямую связь или -CH_2-; где **HCy^3** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-

членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один атом кислорода; где $\mathbf{L^3}$ присоединен к указанной группе $\mathbf{HCy^3}$ по атому углерода, который является частью указанного 5-7-членного насыщенного гетероциклического кольца; и где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным или монозамещено посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси), C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, галогена (в особенности, хлора) или циано;

$\mathbf{Ar^1}$ представляет собой

- 5- или 6-членный гетероарилен, где указанный 5- или 6-членный гетероарилен является незамещенным (в особенности, пиридин-3,4-диил, тиофен-2,3-диил);
- фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен; где указанный фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, этокси), C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена (в особенности, фтора, хлора);
- фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, где указанное 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо независимо является незамещенным или дизамещено посредством фтора; или
- бициклическое ароматическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена; где указанное бициклическое ароматическое кольцо независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), C_{1-3}-фторалкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена (в особенности, фтора, хлора); или
- хинолиндиил, где указанный хинолиндиил присутствует в форме соответствующего N-оксида; где указанный хинолиндиил N-оксид является незамещенным, или указанный хинолиндиил N-оксид монозамещен посредством метила или фтора;

[при этом подразумевается, что в рамках вышеуказанных групп $\mathbf{Ar^1}$ группа -CO- и кислород (т.е. группы, присоединяющие $\mathbf{Ar^1}$ к остальной части молекулы) присоединены в *орто*-положении к атомам углерода ароматического кольца $\mathbf{Ar^1}$, как показано в Формуле (I)]; и

$\mathbf{Ar^2}$ представляет собой

- фенил или нафтил (в особенности, фенил), где указанный фенил или нафтил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-фторалкила, галогена, циано, C_{1-6}-алкокси и C_{1-3}-фторалкокси;
- 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-фторалкила, галогена, циано, C_{1-6}-алкокси и C_{1-3}-фторалкокси; или
- 9- или 10-членный гетероарил (в особенности, бензотиофенил).

2) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где

❖ **X** представляет собой $-C\mathbf{R^{X1}R^{X2}}$, где

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, которое представляет собой:

- C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил- (в особенности, циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил);
- C_{5-6}-циклоалкан-1,1-диил-, который конденсирован с бензольным кольцом (в особенности, 1,3-дигидро-2H-инден-2,2-диил);
- C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил-, где указанная C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диильная группа монозамещена посредством C_{1-3}-алкокси, или дизамещена фтором (в особенности, 3-метоксициклобутан-1,1-диил, 3,3-дифторциклобутан-1,1-диил);

или

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ оба независимо представляют собой C_{1-4}-алкил (в особенности, такая группа **X** означает пропан-2,2-диил); или

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ представляет собой водород, и

$\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой

- водород;
- C_{1-6}-алкил (в особенности, C_{1-4}-алкил);
- C_{1-4}-фторалкил;

- C_{3-6}-циклоалкил;
- C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством
  - гидрокси;
  - C_{1-4}-алкокси;
  - $-\mathbf{L}^{X1}$-C_{3-6}-циклоалкила, где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или дизамещен посредством фтора; и где $\mathbf{L}^{X1}$ независимо представляет собой прямую связь или кислород;
  - C_{4-6}-гетероциклоалкила, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода;
  - $-N\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}$, где $\mathbf{R}^{N1}$ и $\mathbf{R}^{N2}$ вместе с азотом образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо, содержащее атом азота (т.е. азетидин-1-ильное, пирролидин-1-ильное или пиперидин-1-ильное кольцо), где указанное кольцо моно- или дизамещено посредством фтора; или
- $-\mathbf{L}^{X2}$-$\mathbf{Ar}^{X2}$, где
  - $\mathbf{L}^{X2}$ независимо представляет собой прямую связь, C_{1-3}-алкилен, -C_{1-3}-алкилен-O-* или -C_{1-3}-алкилен-O-C_{1-2}-алкилен-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $\mathbf{Ar}^{X2}$; и
  - $\mathbf{Ar}^{X2}$ независимо представляет собой арил (в особенности, фенил или нафтил) или 5-10-членный гетероарил (в особенности, оксадиазолил, триазолил, изоксазолил, пиридинил или хинолинил); где указанная группа $\mathbf{Ar}^{X2}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из
    - C_{1-4}-алкила;
    - C_{1-3}-алкокси;
    - галогена;
    - C_{3-6}-циклоалкила;
    - C_{1-3}-фторалкила; и
    - $\mathbf{Ar}^{X3}$, где $\mathbf{Ar}^{X3}$ независимо представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил); где указанная группа $\mathbf{Ar}^{X3}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкила, C_{3-5}-циклоалкила, C_{1-3}-фторалкила и галогена; и

$\mathbf{R}^1$ независимо представляет собой

- водород;

- -C_{1-6}-алкил (в особенности, метил);
- -C_{2-6}-алкил, где указанный C_{2-6}-алкил монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, *трет*-бутокси);
- -C_{3-6}-алкил, где указанный C_{3-6}-алкил монозамещен посредством фенила или бензилокси;
- -$(CH_2)_m$-$\mathbf{R^{11}}$, где

m представляет собой целое число 1 или 2; и

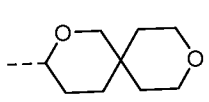
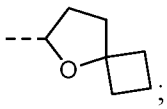
$\mathbf{R^{11}}$ независимо представляет собой

➢ насыщенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два кольцевых атома кислорода, где указанный 5- или 6-членный гетероциклоалкил независимо является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила);

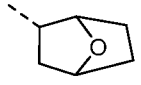
➢ C_{3-6}-циклоалкил (в особенности, циклобутил, циклогексил), где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси);

➢ фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена [в особенности, такая группа представляет собой фенил];

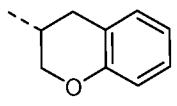
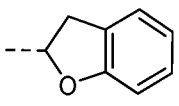
➢ спироциклический фрагмент, который представляет собой

 или  ;

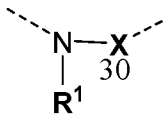
➢ насыщенное бициклическое кольцо, которое представляет собой

 ; или

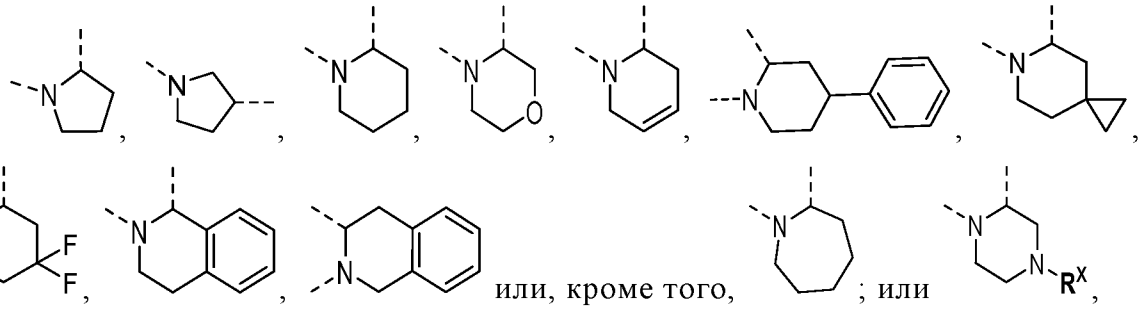
➢ частично ароматическое бициклическое кольцо, которое представляет собой

 или  ;

❖ или фрагмент



представляет собой гетероциклическое кольцо, которое означает

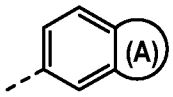


где $\mathbf{R^X}$ представляет собой

- водород;
- C_{1-4}-алкил;
- C_{3-6}-циклоалкил;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством C_{3-4}-циклоалкила;
- C_{2-4}-алкил, где указанный C_{2-4}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
- фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена [в особенности, такая группа означает фенил];
-  , где $\mathbf{R^{SX1}}$ представляет собой водород или -CO-O-C_{1-4}-алкил;
- -CO-$\mathbf{R^{OX1}}$ или -SO_2-$\mathbf{R^{OX1}}$; где $\mathbf{R^{OX1}}$ независимо представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси (в особенности, метокси), тетрагидропиранила, морфолин-4-ила, фенила, 10-членного гетероарила (в особенности, хинолинила) или -$N\mathbf{R^{ONX1}R^{ONX2}}$, где $\mathbf{R^{ONX1}}$ и $\mathbf{R^{ONX2}}$ независимо представляют собой водород или C_{1-3}-алкил;
  - тетрагидропиранил;
  - фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил или пиразинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо

является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена; или

- группу структуры (R^{X-A}):



(R^{X-A}),

где (A) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (A) содержит два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота; где указанное кольцо (A) независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и C_{1-3}-алкила; или

- -CO-O-$\mathbf{R}^{OX2}$; где $\mathbf{R}^{OX2}$ представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - 2,2,2-трихлорэтил; или
  - тетрагидропиранил;

$\mathbf{R}^2$ представляет собой C_{1-4}-алкил (в особенности, метил);

$\mathbf{R}^3$ представляет собой водород; C_{1-6}-алкил (в особенности, метил, изобутил);

-CH_2-C_{3-6}-циклоалкил (в особенности, -CH_2-циклопропил, -CH_2-циклобутил, -CH_2-циклопентил, -CH_2-циклогексил); C_{2-4}-алкинил (в особенности, -CH_2-C≡CH);

$\mathbf{R}^4$ представляет собой группу -CO-NH-$\mathbf{R}^{41}$; где $\mathbf{R}^{41}$ представляет собой

- C_{2-6}-алкил, который монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси), C_{1-4}-фторалкокси (в особенности, дифторметокси) или гидрокси;
- C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкилен-O-CH_2-CH_2-;
- -CH_2-CH_2-C_{5-6}-гетероциклоалкил, где указанный C_{5-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода, где указанный C_{5-6}-гетероциклил является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила);
- -$\mathbf{L}^1$-арил; где $\mathbf{L}^1$ представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-*, -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-*, -CH(CH_2-OH)-CH_2-* или -CH_2-CH(OH)-*; где

звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L^1}$ присоединен к арилу; где арил представляет собой фенил или нафтил (в особенности, фенил); где указанный арил является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил, этил, *трет*-бутил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, этокси), C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-фторалкокси, галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), циано, гидрокси-C_{1-3}-алкил, C_{2-3}-алкинил, морфолин-4-ил, C_{1-3}-алкил-SO_2-, 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиразолил, триазолил, пиримидинил, пиразинил), или -$N\mathbf{R^{N41}R^{N42}}$, где независимо $\mathbf{R^{N41}}$ означает водород или C_{1-4}-алкил, и $\mathbf{R^{N42}}$ означает водород или C_{1-4}-алкил;

- **-L^2-HET^1**; где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L^2}$ присоединен к **HET** (в особенности, $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-CH_2-); где $\mathbf{HET^1}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, тиофенил, фуранил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, изоксазолил, оксадиазолил, триазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил); C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси); C_{1-3}-фторалкил; C_{1-3}-фторалкокси; галоген; циано; C_{3-6}-циклоалкил (в особенности, циклопропил); C_{3-6}-циклоалкилметил; C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил; C_{2-3}-алкинил, бензил; или фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси) или C_{1-4}-фторалкокси (в особенности, трифторметокси);

- -CH_2-CH_2-$\mathbf{HET^2}$, где $\mathbf{HET^2}$ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил (в особенности, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензо[d][1,2,3]триазолил или [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинил), где указанный $\mathbf{HET^2}$ является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкила;

- -CH_2-CH_2-$\mathbf{HCy^1}$, где $\mathbf{HCy^1}$ представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и

азота, где, если присутствует, указанный азот, когда он имеет свободную валентность, является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила); и где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси), C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-фторалкокси, галоген (в особенности, хлор) или циано;

- $-CH_2-CH_2-$**HCy^2**, где **HCy^2** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-членного гетероарила, который конденсирован с 5-7-членным насыщенным карбоциклическим кольцом; или

- **HCy^3**; где **HCy^3** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один атом кислорода; где указанная группа **HCy^3** присоединена к азоту группы -CO-NH- по атому углерода, который является частью указанного 5-7-членного насыщенного гетероциклического кольца; и где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным или монозамещено посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), или C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси);

Ar^1 представляет собой

- 5- или 6-членный гетероарилен, где указанный 5- или 6-членный гетероарилен является незамещенным (в особенности, пиридин-3,4-диил, тиофен-2,3-диил);

- фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен; где указанный фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, этокси), C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена (в особенности, фтора, хлора);

- фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, где указанное 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое

кольцо независимо является незамещенным или дизамещено посредством фтора; или

• бициклическое ароматическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена; где указанное бициклическое ароматическое кольцо независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила) и галогена (в особенности, фтора, хлора); или

• хинолиндиил, где указанный хинолиндиил присутствует в форме соответствующего N-оксида; где указанный хинолиндиил N-оксид является незамещенным, или указанный хинолиндиил N-оксид монозамещен посредством метила или фтора;

[при этом подразумевается, что в рамках вышеуказанных групп **Ar^1** группа -CO- и кислород (т.е. группы, присоединяющие **Ar^1** к остальной части молекулы) присоединены к атомам углерода ароматического кольца **Ar^1** в *орто*-положении, как показано в Формуле (I)]; и

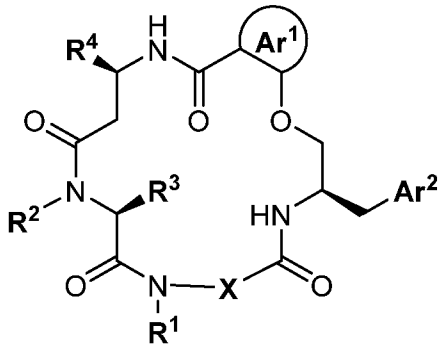
Ar^2 представляет собой

• фенил или нафтил (в особенности, фенил);

• 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил); или

• 9- или 10-членный гетероарил (в особенности, бензотиофенил).

3) Второй аспект относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) или 2), где соединения представляют собой соединения Формулы (I_E):



Формула (I_E).

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где

❖ **X** представляет собой -C**R^{X1}R^{X2}**, где

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, которое представляет собой:

▪ C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил- (в особенности, циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил);

▪ C_{5-6}-циклоалкан-1,1-диил-, который конденсирован с бензольным кольцом (в особенности, 1,3-дигидро-2H-инден-2,2-диил); или

▪ C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил-, где указанная C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диильная группа монозамещена посредством C_{1-3}-алкокси, или дизамещена фтором (в особенности, 3-метоксициклобутан-1,1-диил, 3,3-дифторциклобутан-1,1-диил);

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ оба независимо представляют собой C_{1-4}-алкил (в особенности, такая группа **X** означает пропан-2,2-диил); или

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ представляет собой водород, и

$\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой

▪ водород;

▪ C_{1-6}-алкил (в особенности, C_{1-4}-алкил);

▪ C_{1-4}-фторалкил;

▪ C_{3-6}-циклоалкил;

▪ C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством

➢ гидрокси;

➢ C_{1-4}-алкокси;

➢ $\mathbf{-L^{X1}}$-C_{3-6}-циклоалкила, где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или дизамещен посредством фтора; и где $\mathbf{L^{X1}}$ независимо представляет собой прямую связь или кислород;

➢ C_{4-6}-гетероциклоалкила, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода;

➢ $-N\mathbf{R^{N1}R^{N2}}$, где $\mathbf{R^{N1}}$ и $\mathbf{R^{N2}}$ вместе с азотом образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо, содержащее атом азота (т.е. азетидин-1-ильное, пирролидин-1-ильное или пиперидин-1-ильное кольцо), где указанное кольцо моно- или дизамещено посредством фтора;

▪ $\mathbf{-L^{X2}-Ar^{X2}}$, где

➢ $\mathbf{L^{X2}}$ независимо представляет собой прямую связь, C_{1-3}-алкилен, $-C_{1-3}$-алкилен-O-* или $-C_{1-3}$-алкилен-O-C_{1-2}-алкилен-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $\mathbf{Ar^{X2}}$; и

➢ $\mathbf{Ar^{X2}}$ независимо представляет собой арил (в особенности, фенил или нафтил) или 5-10-членный гетероарил (в особенности, оксадиазолил, триазолил, изоксазолил, пиридинил или хинолинил); где указанная группа $\mathbf{Ar^{X2}}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из

- C_{1-4}-алкила;
- C_{1-3}-алкокси;
- галогена;
- циано;
- C_{3-6}-циклоалкила;
- C_{1-3}-фторалкила; и
- $\mathbf{Ar^{X3}}$, где $\mathbf{Ar^{X3}}$ независимо представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил); где указанная группа $\mathbf{Ar^{X3}}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкила, C_{3-5}-циклоалкила, C_{1-3}-фторалкила и галогена; и

$\mathbf{R^1}$ независимо представляет собой водород или -C_{1-3}-алкил (в особенности, метил); или

❖ **X** представляет собой -$C\mathbf{R^{X1}R^{X2}}$, где

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ представляет собой водород, и

$\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой водород или метил; (т.е. такая группа **X,** представляющая собой -$C\mathbf{R^{X1}R^{X2}}$, где $\mathbf{R^{X1}}$ представляет собой водород, означает метилен или этан-1,1-диил); или

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, которое представляет собой C_{3-5}-циклоалкан-1,1-диил- (в особенности, циклопропан-1,1-диил); и

$\mathbf{R^1}$ независимо представляет собой

- -C_{4-6}-алкил (в особенности, 3,3-диметилбутил);
- -C_{2-6}-алкил, где указанный C_{2-6}-алкил монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, *трет*-бутокси) (в частности, такая группа означает 2-метоксиэтил, 3-метоксипропил, 3-метокси-3-метилбутил, 2-(*трет*-бутокси)-этил);
- -C_{3-6}-алкил, где указанный C_{3-6}-алкил монозамещен посредством фенила или бензилокси;

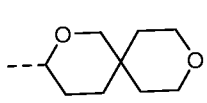
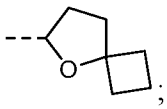
▪ -$(CH_2)_m$-$\mathbf{R^{11}}$, где **m** представляет собой целое число 1 или 2; и $\mathbf{R^{11}}$ независимо представляет собой

➢ насыщенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два кольцевых атома кислорода (в особенности, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил), где указанный 5- или 6-членный гетероциклоалкил независимо является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила);

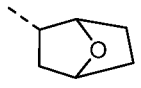
➢ C_{3-6}-циклоалкил (в особенности, циклобутил, циклогексил), где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси);

➢ фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена [в особенности, такая группа представляет собой фенил];

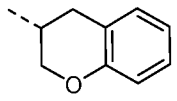
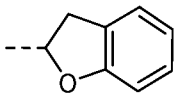
➢ спироциклический фрагмент, который представляет собой

 или  ;

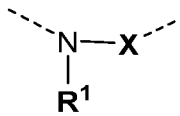
➢ насыщенное бициклическое кольцо, которое представляет собой

 ; или

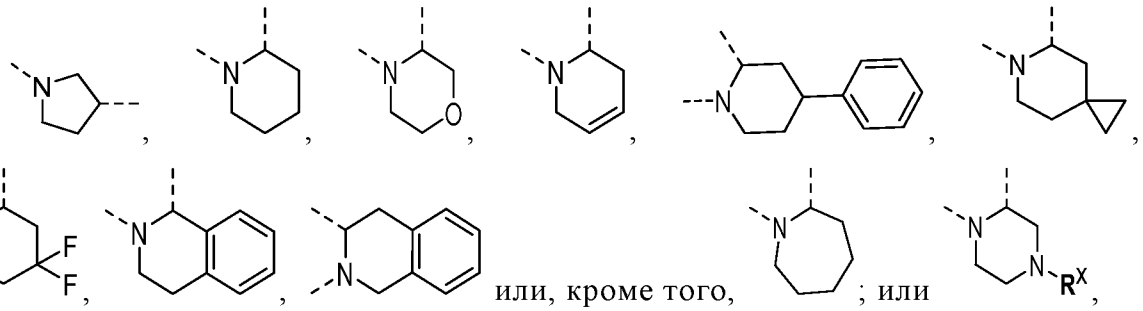
➢ частично ароматическое бициклическое кольцо, которое представляет собой

 или  ;

❖ или фрагмент



представляет собой гетероциклическое кольцо, которое означает



или, кроме того, ; или ,

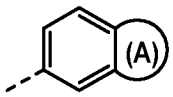
где $\mathbf{R^X}$ представляет собой

- водород;
- C_{1-4}-алкил;
- C_{3-4}-циклоалкил;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством C_{3-4}-циклоалкила;
- C_{2-4}-алкил, где указанный C_{2-4}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
- фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена [в особенности, такая группа представляет собой фенил];
- 

, где $\mathbf{R^{SX1}}$ представляет собой водород или -CO-O-C_{1-4}-алкил;
- -CO-$\mathbf{R^{OX1}}$ или -SO_2-$\mathbf{R^{OX1}}$; где $\mathbf{R^{OX1}}$ независимо представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси (в особенности, метокси), тетрагидропиранила, морфолин-4-ила, фенила, 10-членного гетероарила (в особенности, хинолинила) или -$N\mathbf{R^{ONX1}R^{ONX2}}$, где $\mathbf{R^{ONX1}}$ и $\mathbf{R^{ONX2}}$ независимо представляют собой водород или C_{1-3}-алкил;
  - тетрагидропиранил;
  - фенил или 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил или пиразинил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо

выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена; или

➢ группу структуры (R^{X-A}):



(R^{X-A}),

где (A) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (A) содержит два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота; где указанное кольцо (A) независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и C_{1-3}-алкила; или

- -CO-O-$\mathbf{R^{OX2}}$; где $\mathbf{R^{OX2}}$ представляет собой

➢ C_{1-4}-алкил;

➢ 2,2,2-трихлорэтил; или

➢ тетрагидропиранил.

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где

❖ **X** представляет собой -C$\mathbf{R^{X1}R^{X2}}$, где

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, которое представляет собой:

▪ C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил- (в особенности, циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил);

▪ C_{5-6}-циклоалкан-1,1-диил-, который конденсирован с бензольным кольцом (в особенности, 1,3-дигидро-2H-инден-2,2-диил);

▪ C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил-, где указанная C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диильная группа монозамещена посредством C_{1-3}-алкокси, или дизамещена фтором (в особенности, 3-метоксициклобутан-1,1-диил, 3,3-дифторциклобутан-1,1-диил);

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ оба независимо представляют собой C_{1-4}-алкил (в особенности, такая группа **X** означает пропан-2,2-диил); или

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ представляет собой водород, и

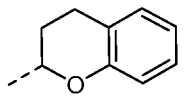
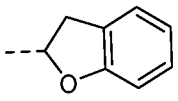
$\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой

▪ водород;

▪ C_{1-6}-алкил (в особенности, C_{1-4}-алкил);

▪ C_{1-4}-фторалкил;

- C_{3-6}-циклоалкил;
- C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством
  - гидрокси;
  - C_{1-4}-алкокси;
  - $-\mathbf{L}^{X1}$-C_{3-6}-циклоалкила, где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или дизамещен посредством фтора; и где $\mathbf{L}^{X1}$ независимо представляет собой прямую связь или кислород;
  - C_{4-6}-гетероциклоалкила, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода;
  - $-N\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}$, где $\mathbf{R}^{N1}$ и $\mathbf{R}^{N2}$ вместе с азотом образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо, содержащее атом азота (т.е. азетидин-1-ильное, пирролидин-1-ильное или пиперидин-1-ильное кольцо), где указанное кольцо моно- или дизамещено посредством фтора;
  - частично ароматического бициклического кольца, которое представляет собой

 или  ; или

- $-\mathbf{L}^{X2}$-$\mathbf{Ar}^{X2}$, где
  - $\mathbf{L}^{X2}$ независимо представляет собой прямую связь, C_{1-3}-алкилен, -C_{1-3}-алкилен-O-* или -C_{1-3}-алкилен-O-C_{1-2}-алкилен-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $\mathbf{Ar}^{X2}$; и $\mathbf{Ar}^{X2}$ представляет собой фенил, где указанный фенил независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из
    - C_{1-4}-алкила;
    - C_{1-3}-алкокси;
    - галогена;
    - C_{3-6}-циклоалкила; и
    - C_{1-3}-фторалкила; или
  - $\mathbf{L}^{X2}$ независимо представляет собой прямую связь, C_{1-3}-алкилен, -C_{1-3}-алкилен-O-* или -C_{1-3}-алкилен-O-C_{1-2}-алкилен-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $\mathbf{Ar}^{X2}$; и $\mathbf{Ar}^{X2}$ независимо представляет собой 5- или 6-членный гетероарил [а именно 5-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из

кислорода и азота (в особенности, оксадиазолил, триазолил или изоксазолил); или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (в особенности, пиридинил или пиразинил)]; где указанный гетероарил независимо является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из

- C_{1-4}-алкила;
- C_{1-3}-алкокси;
- галогена;
- C_{3-6}-циклоалкила;
- C_{1-3}-фторалкила; и
- $\mathbf{Ar^{X3}}$, где $\mathbf{Ar^{X3}}$ независимо представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил (а именно 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, в особенности, пиридинил); где указанная группа $\mathbf{Ar^{X3}}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкила, C_{3-5}-циклоалкила, C_{1-3}-фторалкила и галогена; и

➢ $\mathbf{L^{X2}}$ независимо представляет собой прямую связь, C_{1-3}-алкилен или -C_{1-3}-алкилен-O-*; где звездочка указывает на связь, которая присоединена к группе $\mathbf{Ar^{X2}}$; и $\mathbf{Ar^{X2}}$ независимо представляет собой нафтил или 8-10-членный гетероарил (а именно 10-членный гетероарил, содержащий один атом азота, в особенности, хинолинил); где указанная группа $\mathbf{Ar^{X2}}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из

- C_{1-4}-алкила;
- C_{1-3}-алкокси;
- галогена;
- C_{3-6}-циклоалкила; и
- C_{1-3}-фторалкила;

и

$\mathbf{R^1}$ независимо представляет собой -C_{1-3}-алкил (в особенности, метил); или

❖ **X** представляет собой -$C\mathbf{R^{X1}R^{X2}}$, где $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ оба представляют собой водород; и

$\mathbf{R^1}$ независимо представляет собой

- -C_{4-6}-алкил;

• -C_{2-6}-алкил, где указанный C_{2-6}-алкил монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, *трет*-бутокси);

• -C_{3-6}-алкил, где указанный C_{3-6}-алкил монозамещен посредством фенила или бензилокси;

• -$(CH_2)_m$-$\mathbf{R^{11}}$, где

m представляет собой целое число 1 или 2; и

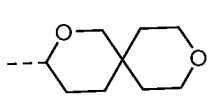
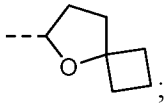
$\mathbf{R^{11}}$ независимо представляет собой

➢ насыщенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два кольцевых атома кислорода, где указанный 5- или 6-членный гетероциклоалкил независимо является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила);

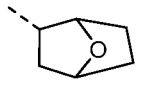
➢ C_{3-6}-циклоалкил (в особенности, циклобутил, циклогексил), где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси);

➢ фенил;

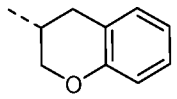
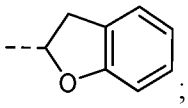
➢ спироциклический фрагмент, который представляет собой

 или  ;

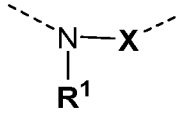
➢ насыщенное бициклическое кольцо, которое представляет собой

 ; или

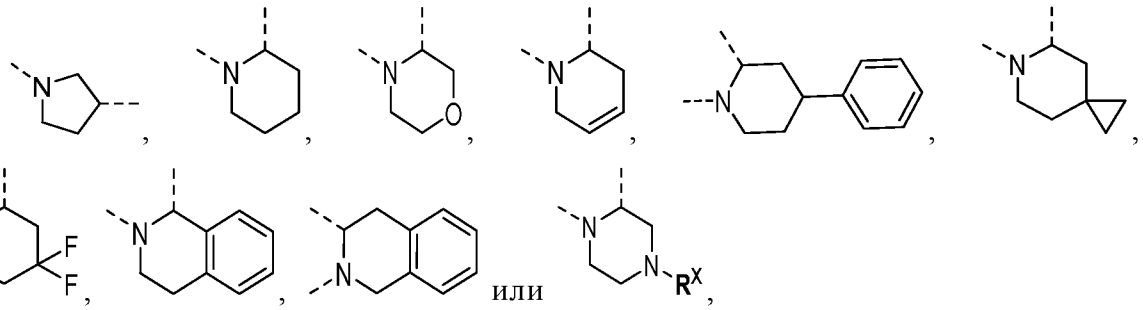
➢ частично ароматическое бициклическое кольцо, которое представляет собой

 или  ;

❖ или фрагмент



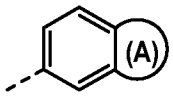
представляет собой гетероциклическое кольцо, которое означает



где $\mathbf{R^X}$ представляет собой

- C_{1-4}-алкил;
- C_{3-4}-циклоалкил;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством C_{3-4}-циклоалкила;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
- фенил;
- 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным или монозамещен посредством галогена (в особенности, фтора);
-  , где $\mathbf{R^{SX1}}$ представляет собой -CO-O-C_{1-4}-алкил;
- -CO-$\mathbf{R^{OX1}}$ или -SO_2-$\mathbf{R^{OX1}}$; где $\mathbf{R^{OX1}}$ независимо представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси (в особенности, метокси), тетрагидропиранила, морфолин-4-ила, фенила, 10-членного гетероарила (в особенности, хинолинила) или -$N\mathbf{R^{ONX1}}\mathbf{R^{ONX2}}$, где $\mathbf{R^{ONX1}}$ и $\mathbf{R^{ONX2}}$ независимо представляют собой водород или C_{1-3}-алкил;
  - тетрагидропиранил;
  - фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкокси или галоген;
  - 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил, пиразинил) где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси; или

- группу структуры (R^{X-A}):

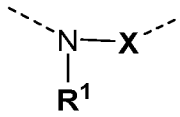


(R^{X-A}),

где (A) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (A) содержит два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота; где указанное кольцо (A) независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и C_{1-3}-алкила; или

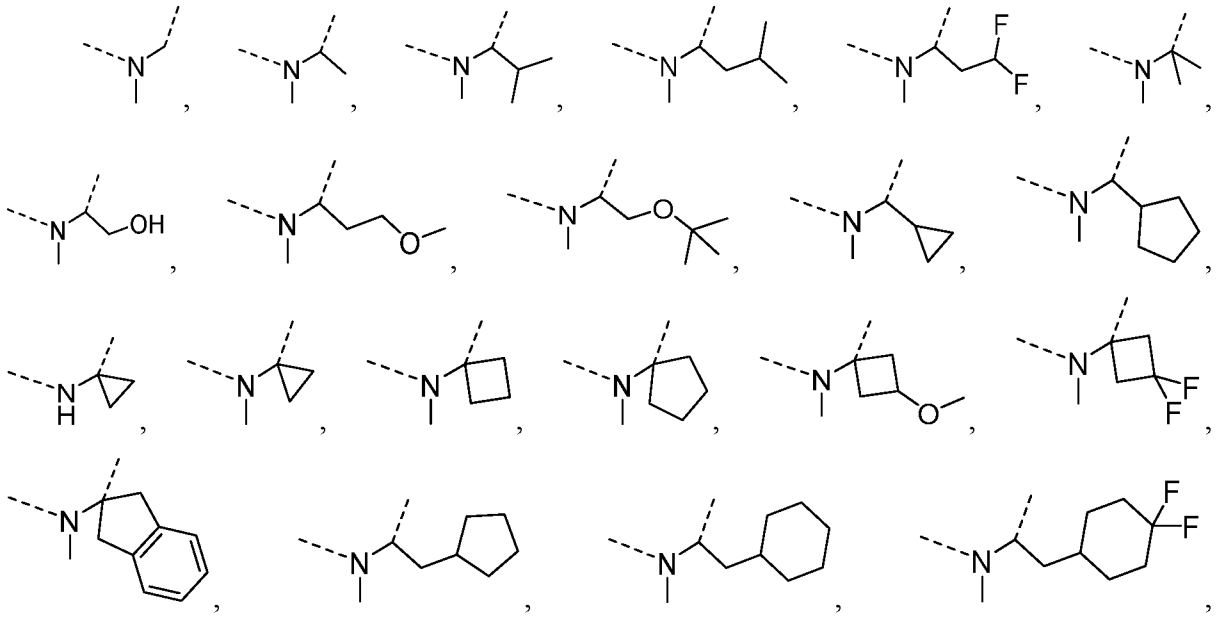
- -CO-O-$\mathbf{R^{ox2}}$; где $\mathbf{R^{ox2}}$ представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - 2,2,2-трихлорэтил; или
  - тетрагидропиранил.

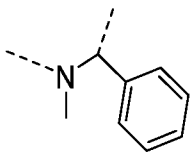
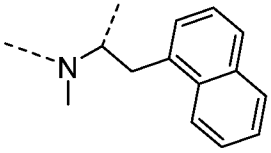
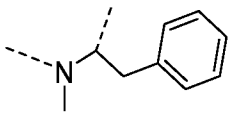
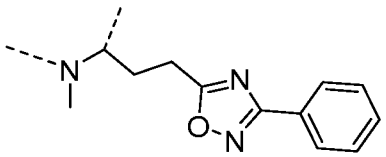
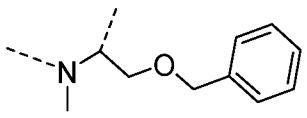
6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где фрагмент



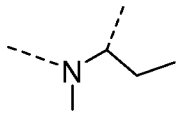
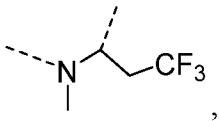
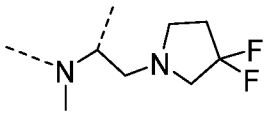
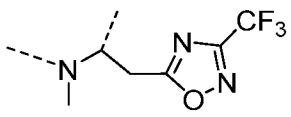
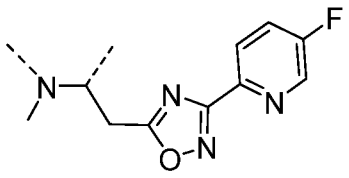
представляет собой группу, выбранную из:

A)

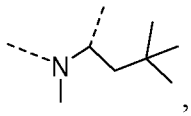
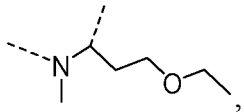
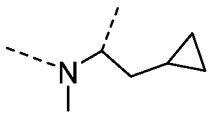
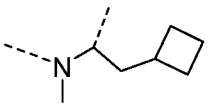
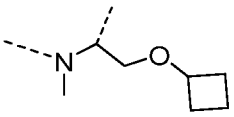
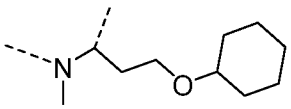
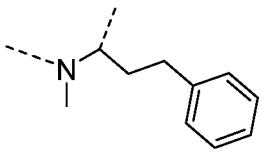
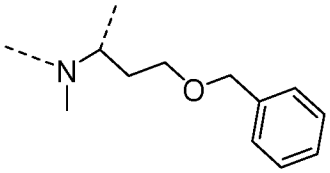
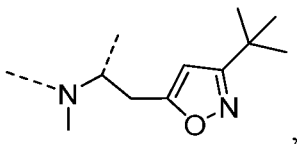
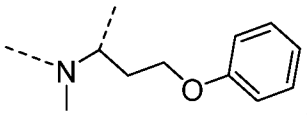
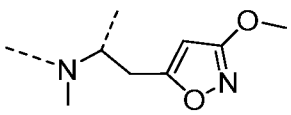
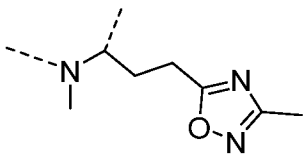
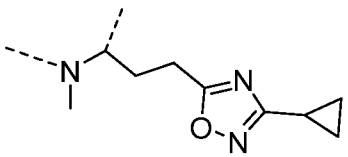
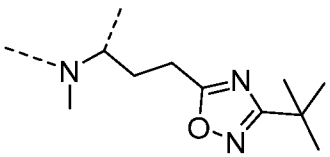
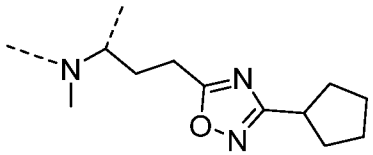
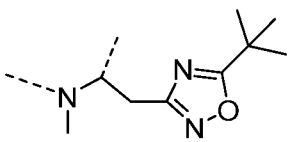
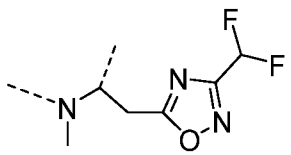
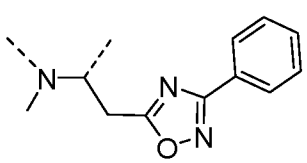
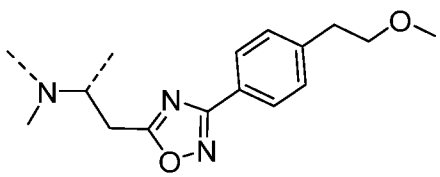


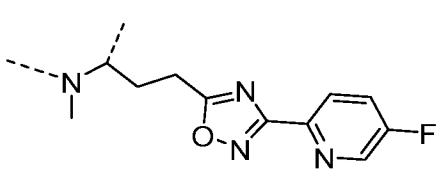
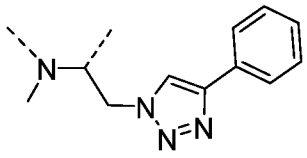
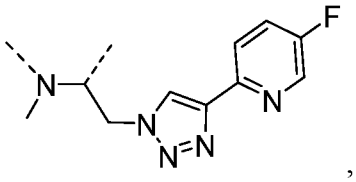
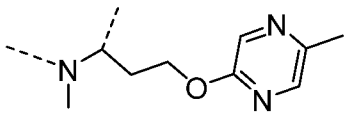
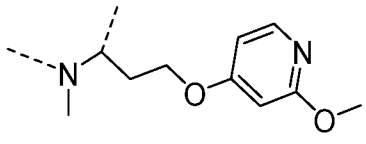

,

,

,

или

;

B)

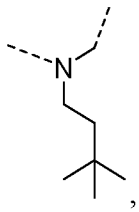
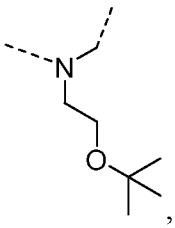
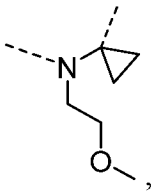
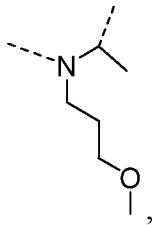
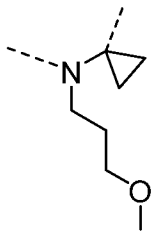
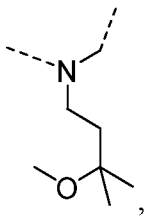
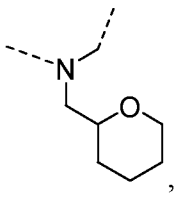

,

,

,

или

;

C)

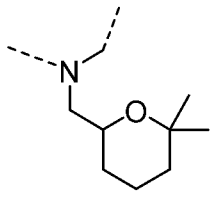
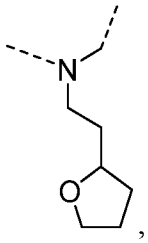
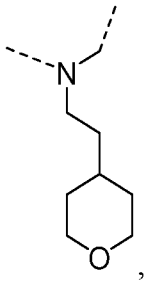
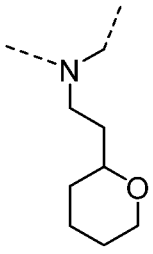
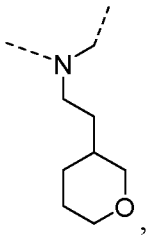
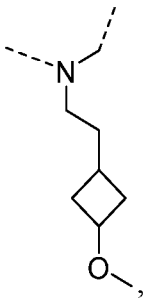
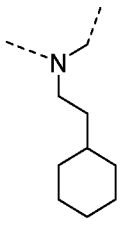

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

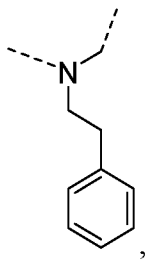
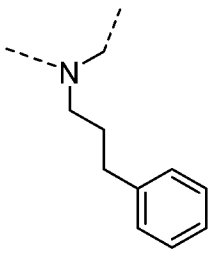
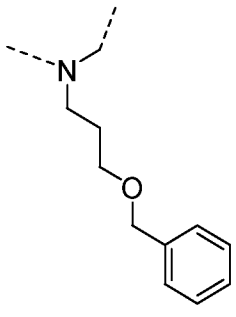
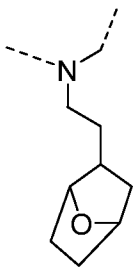
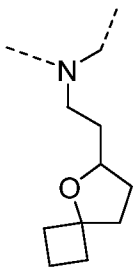
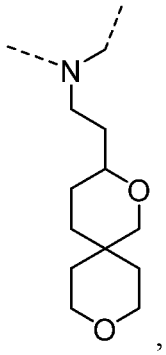

,

,

,

или

;

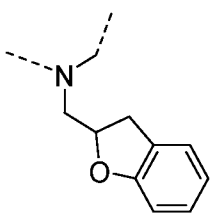
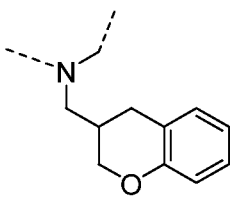
D)


,

,

,

,

,

,

,

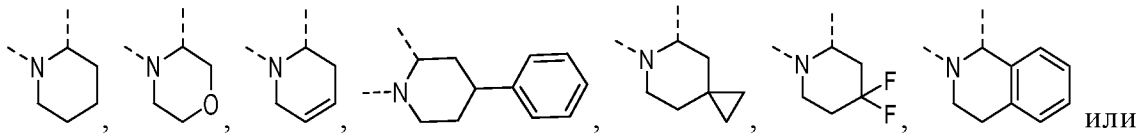
5


,

,

,

,

,

,

,

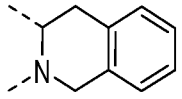

,

,

,

,

,

,


или

;

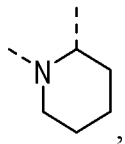
E)

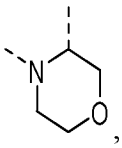


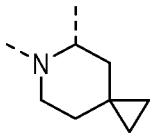
или



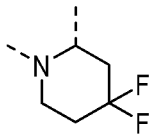
; [в особенности,



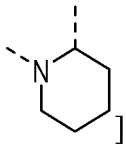




или

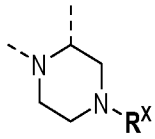


; в частности,

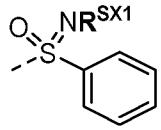


]

F)

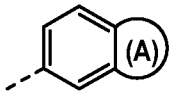


где $\mathbf{R^X}$ представляет собой

- C_{1-4}-алкил;
- C_{3-4}-циклоалкил;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством C_{3-4}-циклоалкила;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
- фенил;
- 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил), где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным или монозамещен посредством галогена (в особенности, фтора);
-  , где $\mathbf{R^{SX1}}$ представляет собой -CO-O-C_{1-4}-алкил;
- -CO-$\mathbf{R^{OX1}}$ или -SO_2-$\mathbf{R^{OX1}}$; где $\mathbf{R^{OX1}}$ независимо представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси (в особенности, метокси), тетрагидропиранила, морфолин-4-ила, фенила, 10-членного гетероарила (в особенности, хинолинила) или -

$NR^{ONX1}R^{ONX2}$, где R^{ONX1} и R^{ONX2} независимо представляют собой водород или C_{1-3}-алкил;

- тетрагидропиранил;
- фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкокси или галоген;
- 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиридинил, пиразинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси; или
- группу структуры (R^{X-A}):

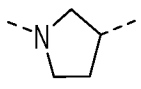


(R^{X-A}),

где (A) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (A) содержит два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота; где указанное кольцо (A) независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и C_{1-3}-алкила; или

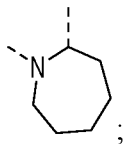
- -CO-O-R^{OX2}; где R^{OX2} представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - 2,2,2-трихлорэтил; или
  - тетрагидропиранил;

G)



;

или H)



;

где каждая из вышеуказанных групп A), B), C), D), E), F), G) и H) образует отдельный подвариант осуществления; при этом, в частности, группы A), B) и C) вместе образуют другой подвариант осуществления, группа D) образует другой подвариант осуществления, а группы E), F), G) и H) вместе образуют другой подвариант осуществления. Другой отдельный подвариант осуществления образован группами A), D), E), F) и G).

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 6), где $\mathbf{R^2}$ представляет собой метил.

8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7), где $\mathbf{R^3}$ представляет собой изобутил.

9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где $\mathbf{R^4}$ представляет собой группу -CO-NH-$\mathbf{R^{41}}$; где $\mathbf{R^{41}}$ представляет собой

- C_{2-6}-алкил, который монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси) или C_{1-4}-фторалкокси (в особенности, дифторметокси или трифторметокси);
- C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкилен-O-CH_2-CH_2-;
- -CH_2-CH_2-C_{5-6}-гетероциклоалкил, где указанный C_{5-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода, где указанный C_{5-6}-гетероциклил является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила);
- -$\mathbf{L^1}$-арил; где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-* или -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-*, -CH(CH_2-OH)-CH_2-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L^1}$ присоединен к арилу; где арил представляет собой фенил; где указанный арил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил, этил, *трет*-бутил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, этокси), C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-фторалкокси, галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), циано, гидрокси-C_{1-3}-алкил, C_{2-3}-алкинил, морфолин-4-ил, C_{1-3}-алкил-SO_2-, 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиразолил, триазолил, пиримидинил, пиразинил) или -N$\mathbf{R^{N41}R^{N42}}$, где независимо $\mathbf{R^{N41}}$ означает водород или C_{1-4}-алкил, и $\mathbf{R^{N42}}$ означает водород или C_{1-4}-алкил;
- -$\mathbf{L^2}$-$\mathbf{HET^1}$; где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L^2}$ присоединен к $\mathbf{HET^1}$ (в особенности, $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-CH_2-); где $\mathbf{HET^1}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, тиофенил, фуранил, тиазолил, изотиазолил,

пиразолил, изоксазолил, оксадиазолил или триазолил; или пиридинил, пиримидинил или пиразинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил); C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси); C_{1-3}-фторалкил; галоген; C_{3-6}-циклоалкил (в особенности, циклопропил); C_{3-6}-циклоалкилметил; C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил; C_{2-3}-алкинил, бензил; или фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси) или C_{1-4}-фторалкокси (в особенности, трифторметокси);

- $-CH_2-CH_2-$**HET**^{2}, где **HET**^{2} представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил (в особенности, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензо[d][1,2,3]триазолил или [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинил), где указанный **HET**^{2} является незамещенным;
- $-CH_2-CH_2-$**HCy**^{1}, где **HCy**^{1} представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, где, если присутствует, указанный азот, когда он имеет свободную валентность, является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкила (в особенности, метила); и где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси) или галоген (в особенности, хлор, бром); или
- $-CH_2-CH_2-$**HCy**^{2}, где **HCy**^{2} представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-членного гетероарила, который конденсирован с 5-7-членным насыщенным карбоциклическим кольцом.

10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где **R**^{4} представляет собой группу -CO-NH-**R**^{41}; где **R**^{41} представляет собой

• -$\mathbf{L^1}$-арил; где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2-CH_2- или -CH_2-CH_2-O-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L^1}$ присоединен к арилу; где арил представляет собой фенил; где указанный арил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил, этил, *трет*-бутил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, этокси), C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-фторалкокси, галоген (в особенности, фтор, хлор, бром), гидрокси-C_{1-3}-алкил, 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, пиразолил, триазолил, пиримидинил, пиразинил), или -N$\mathbf{R^{N41}R^{N42}}$, где независимо $\mathbf{R^{N41}}$ означает водород или C_{1-4}-алкил, и $\mathbf{R^{N42}}$ означает водород или C_{1-4}-алкил;

• -$\mathbf{L^2}$-$\mathbf{HET^1}$; где $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CF_2-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L^2}$ присоединен к $\mathbf{HET^1}$ (в особенности, $\mathbf{L^2}$ представляет собой -CH_2-CH_2-); где $\mathbf{HET^1}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил (в особенности, тиофенил, фуранил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, изоксазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил, *трет*-бутил); C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси); C_{1-3}-фторалкил; галоген; C_{3-6}-циклоалкил; бензил; или фенил, который является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил (в особенности, метил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси) или C_{1-4}-фторалкокси (в особенности, трифторметокси);

• -CH_2-CH_2-$\mathbf{HET^2}$, где $\mathbf{HET^2}$ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил (в особенности, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензо[d][1,2,3]триазолил или [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинил), где указанный $\mathbf{HET^2}$ является незамещенным;

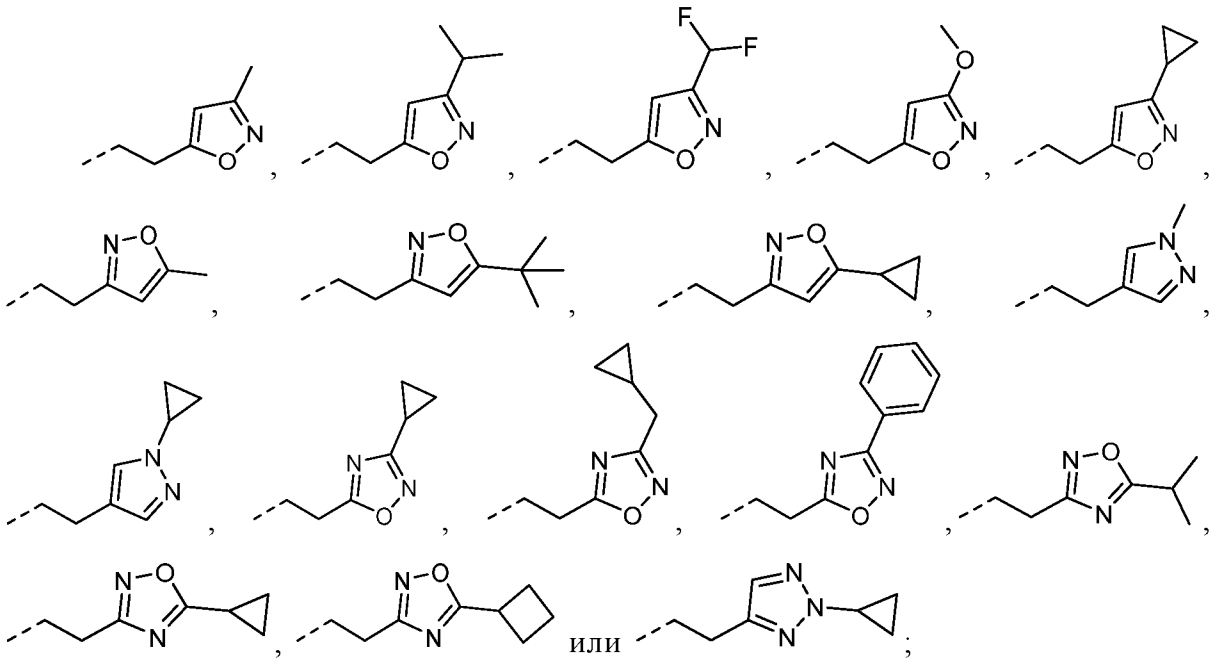
• -CH_2-CH_2-$\mathbf{HCy^1}$, где $\mathbf{HCy^1}$ представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода; где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо означают C_{1-}

$_4$-алкил (в особенности, метил), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси) или галоген (в особенности, хлор, бром); или

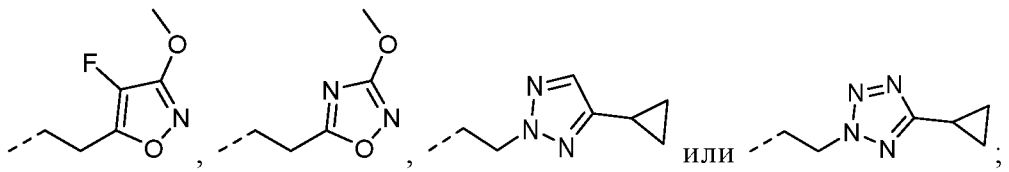
- $-CH_2-CH_2-\mathbf{HCy^2}$, где $\mathbf{HCy^2}$ представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-членного гетероарила, который конденсирован с 5-7-членным насыщенным карбоциклическим кольцом.

11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где $\mathbf{R^4}$ представляет собой группу $-CO-NH-\mathbf{R^{41}}$; где $\mathbf{R^{41}}$ представляет собой группу, выбранную из:

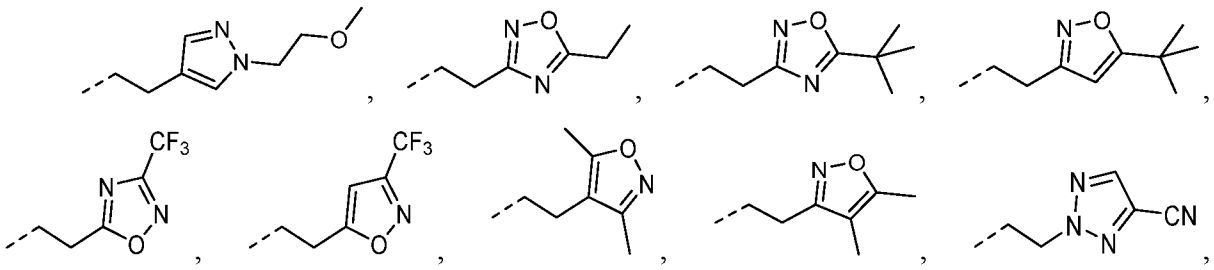
A)

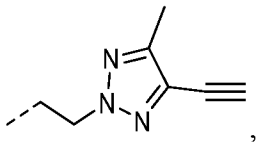
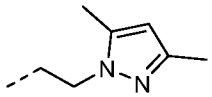
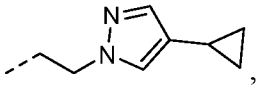
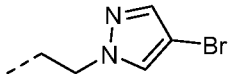


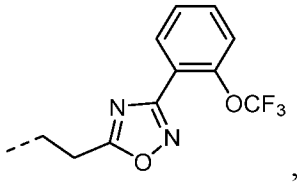
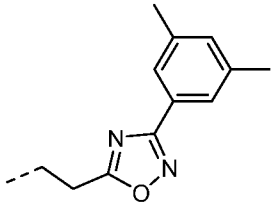
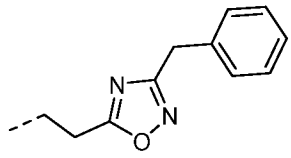
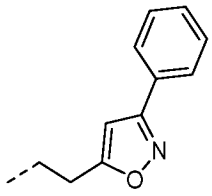
B)

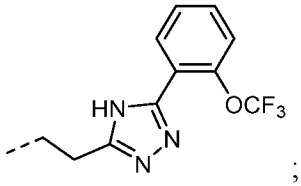


C)

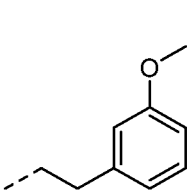
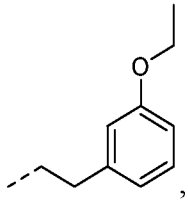
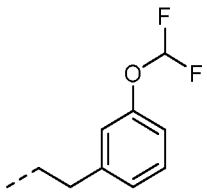
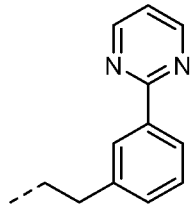
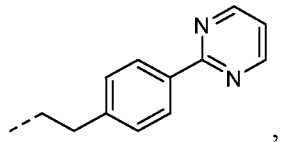


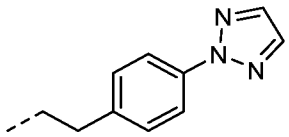
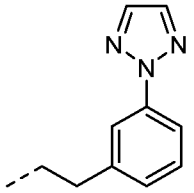
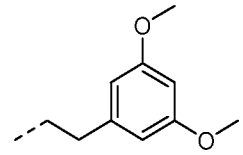
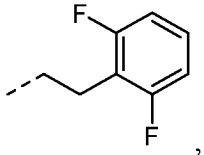
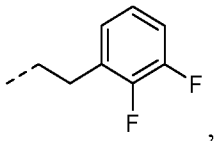
 ,  ,  ,  ,

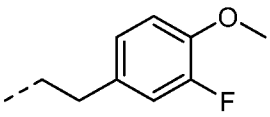
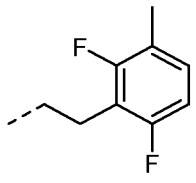
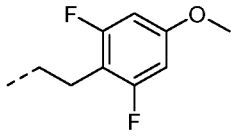
 ,  ,  ,  или

 ;

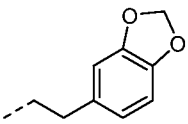
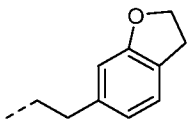
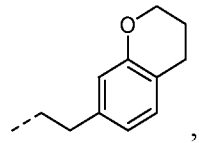
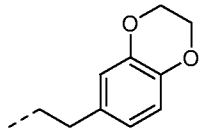
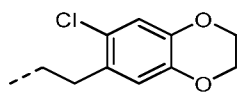
D)

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

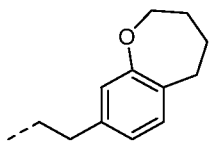
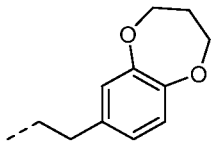
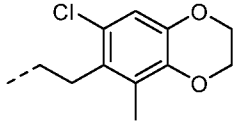
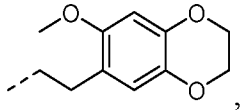
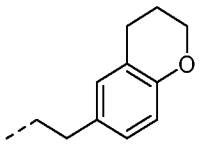
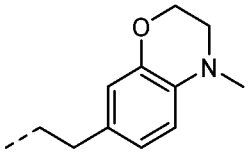
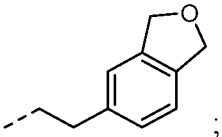
 ,  или  ;

E)

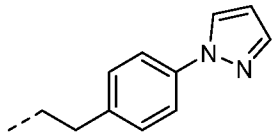
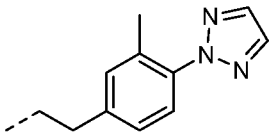
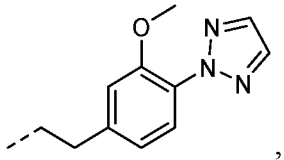
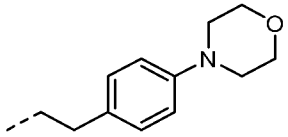
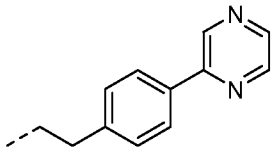
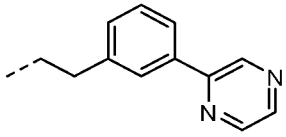
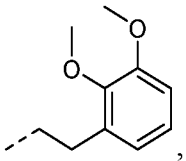
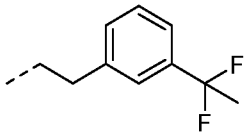
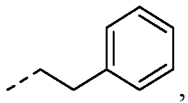
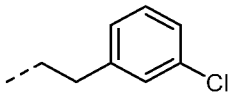
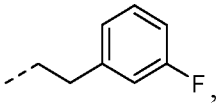
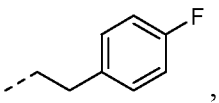
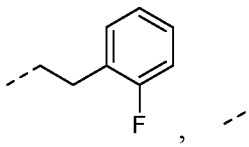
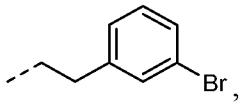
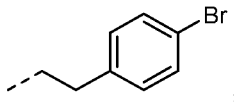
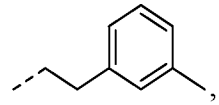
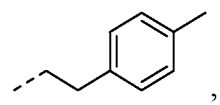
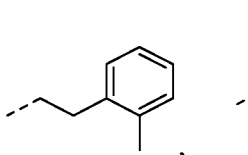
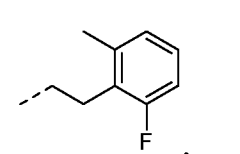
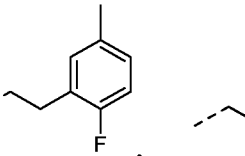
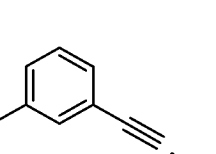
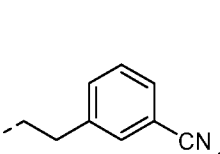
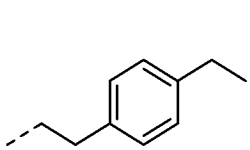
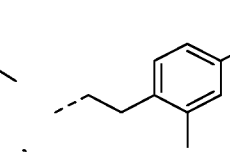
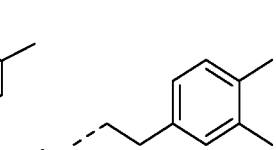
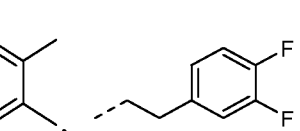
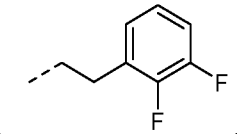
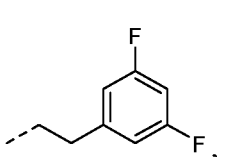
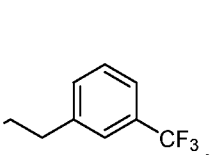
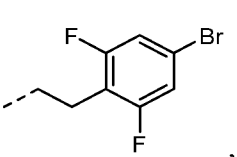
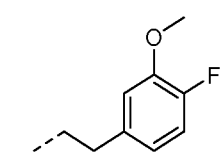
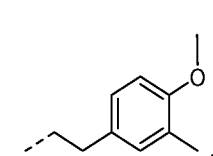
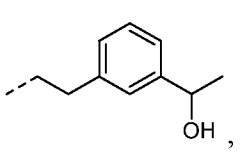
 ,  ,  ,  или 

;

F)

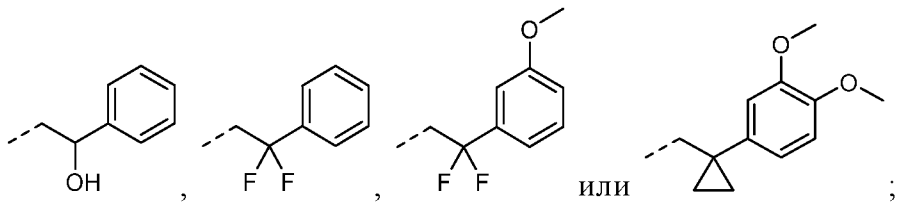






или  ;

G)

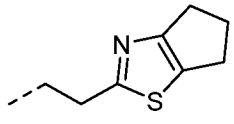


































или ;

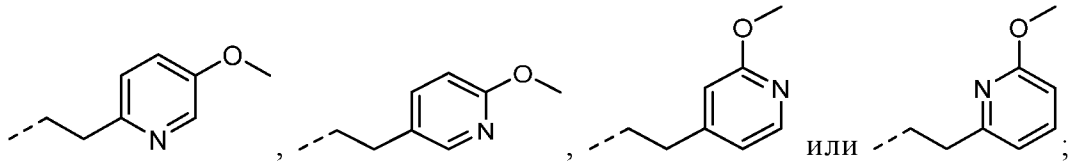
H)


OH
F F
F F
O
O
O
или

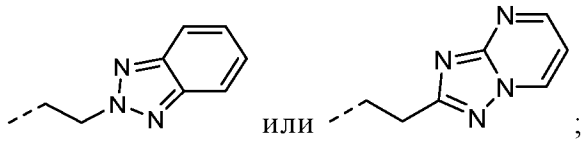
I)


N
S

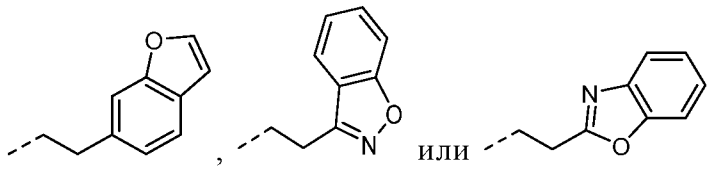
J)


O
N
O
N
O
N
O
N
или

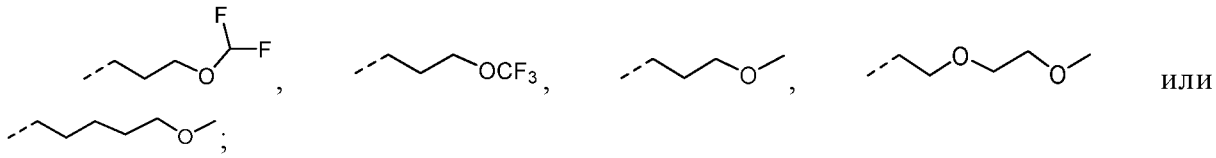
K)


N
N
N
N
N
N
N
или

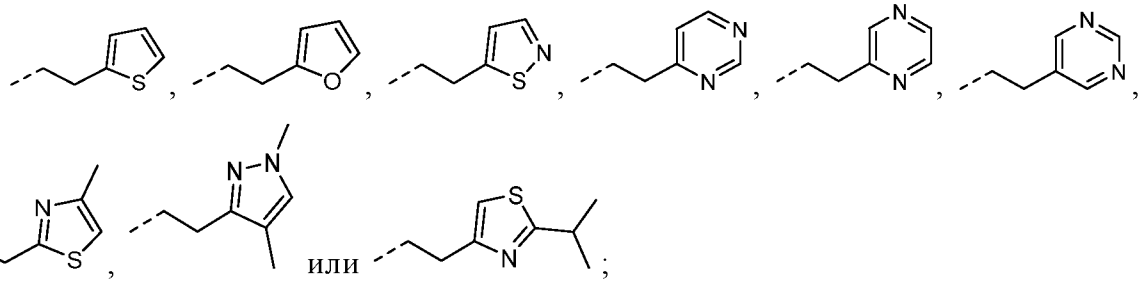
L)


O
O
N
N
O
или

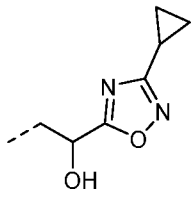
M)

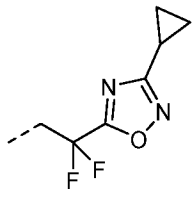

F
F
O
OCF3
O
O
O
или
O

N)


S
O
S
N
N
N
N
N
N
N
N
S
N
или
S
N

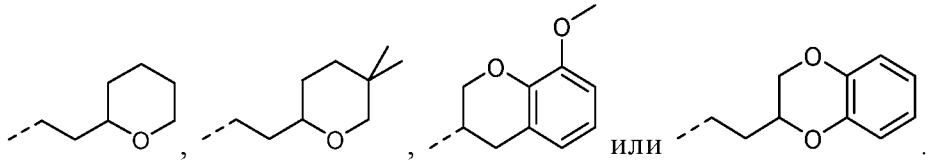
O)



или


;

P)



где каждая из вышеуказанных групп A), B), C), D), E), F), G), H), I), J), K), L), M), N), O) и P) образует отдельный подвариант осуществления; при этом, в частности, группы A) и B) вместе образуют отдельный подвариант осуществления, а группы D) и E) вместе образуют другой отдельный подвариант осуществления. Другой отдельный подвариант осуществления образован группами A), D), E) и I), в особенности, A), D) и E). Другой отдельный подвариант осуществления образован группами A), B), D), E), I) и K), в особенности, A), B), D) и K).

12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 11), где $\mathbf{Ar^2}$ представляет собой фенил.

13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 12), где $\mathbf{Ar^1}$ представляет собой

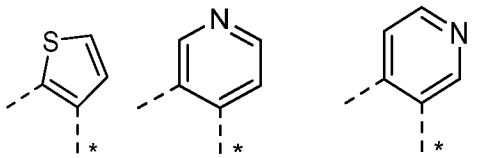
- фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен; где указанный фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, этокси) и галогена (в особенности, фтора, хлора);
- фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, где указанное 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо независимо является незамещенным; или
- бициклическое ароматическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена; где указанное бициклическое

ароматическое кольцо независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила) и галогена (в особенности, фтора, хлора);

[при этом подразумевается, что в рамках вышеуказанных групп **Ar^1** группа -CO- и кислород (т.е. группы, присоединяющие **Ar^1** к остальной части молекулы) присоединены в *орто*-положении к атомам углерода ароматического кольца **Ar^1**].

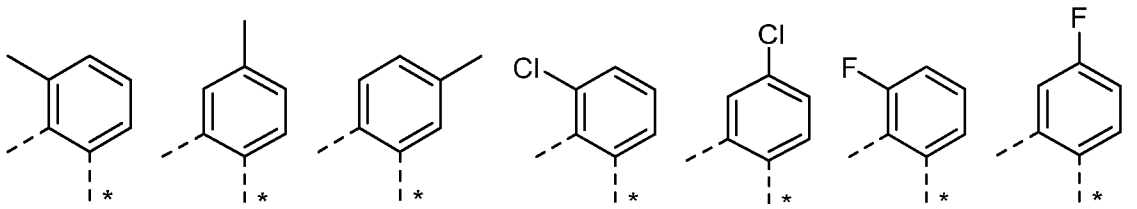
14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 12), где **Ar^1** представляет собой группу, выбранную из

A)

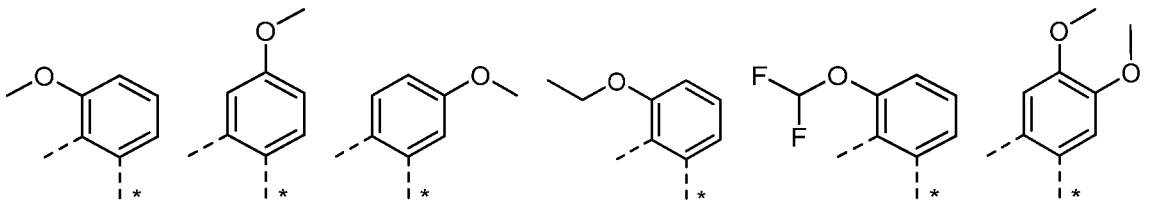


, или ;

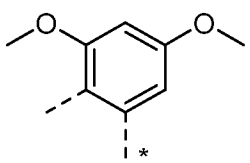
B)



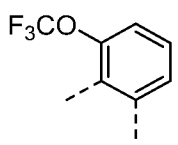
,



, или

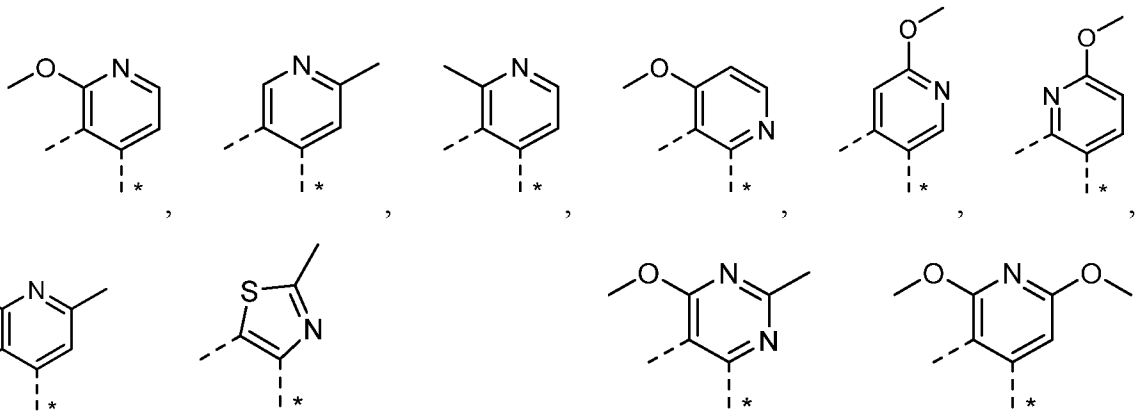


; или, кроме того,



;

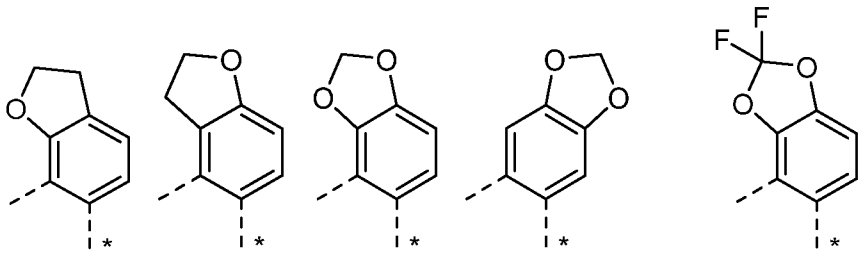
C)



, или ; или, кроме того, или

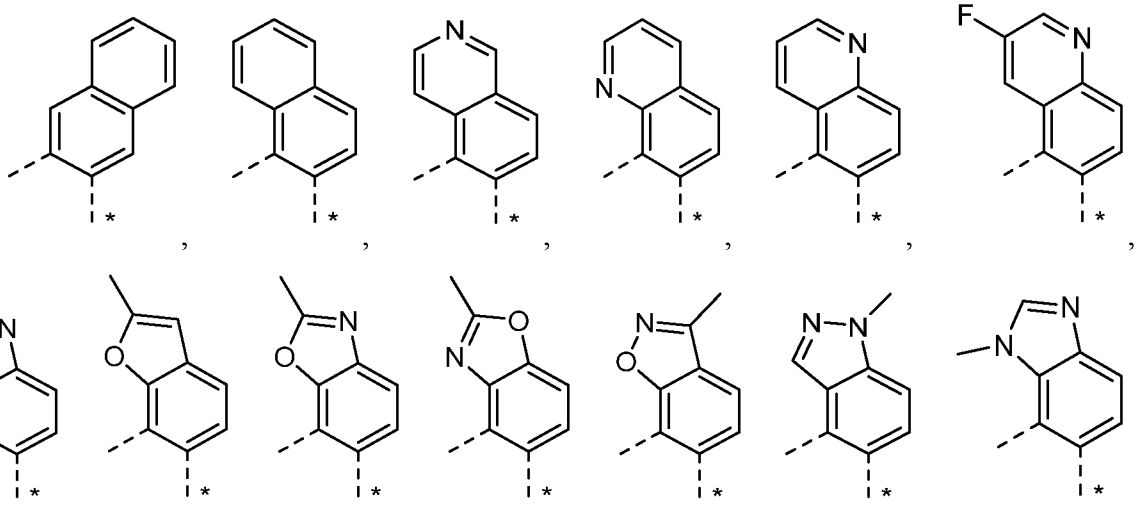
;

D)



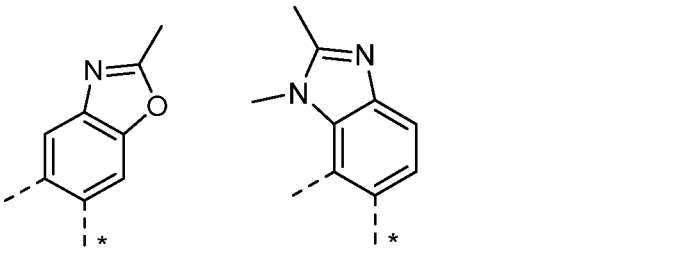
, , , или ;

E)



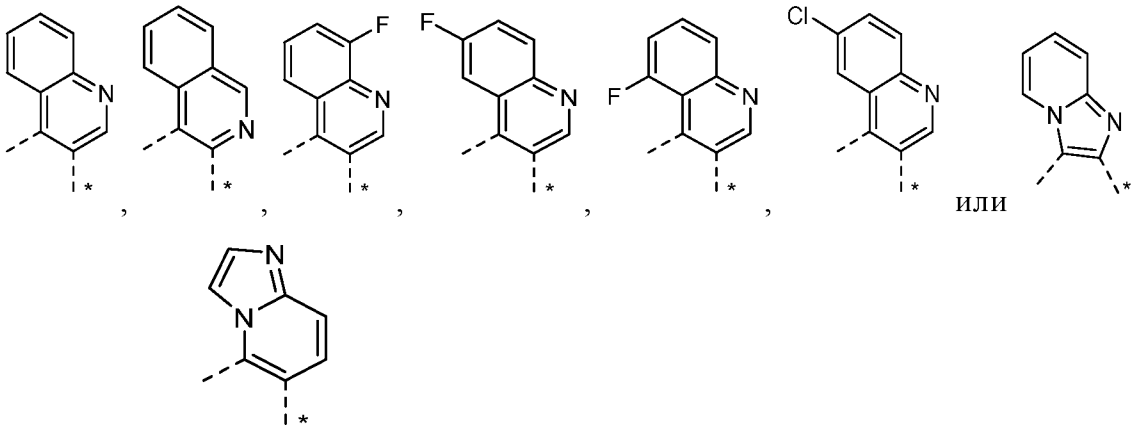
, , , , , ,

, , , , , , ,



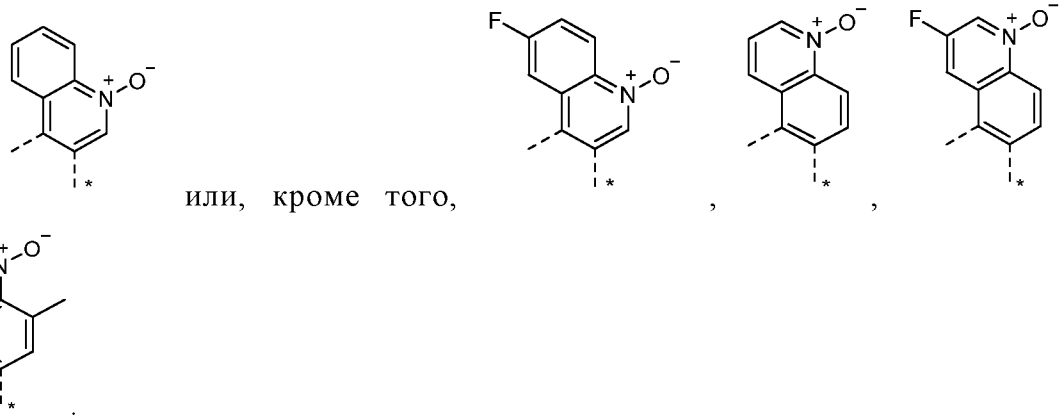
или ; или, кроме того, , ; или

F)

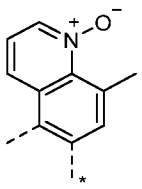


; или, кроме того, ; или

G)



; или, кроме того, , , или

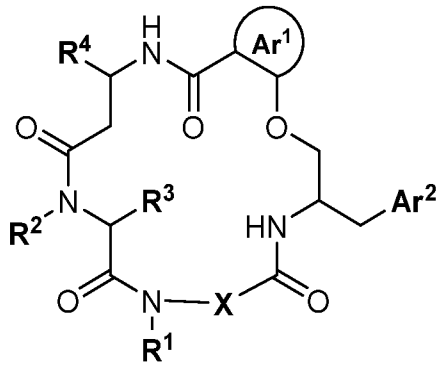


;

где в рамках вышеуказанных групп звездочки указывают на связь, с помощью которой указанные группы присоединены к кислороду (т.е. к кислороду, присоединяющему $\mathbf{Ar^1}$ к остальной части молекулы);

где каждая из вышеуказанных групп A), B), C), D), E), F) и G) образует отдельный подвариант осуществления.

15) Второй аспект изобретения относится к соединениям Формулы (II)



Формула (II)

для применения для лечения кистозного фиброза;

где **X**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{Ar^2}$ независимо являются такими, как определено для соединений Формулы (I) в любом из вариантов осуществления 1), 2) или 4) - 12); и

$\mathbf{Ar^1}$ представляет собой

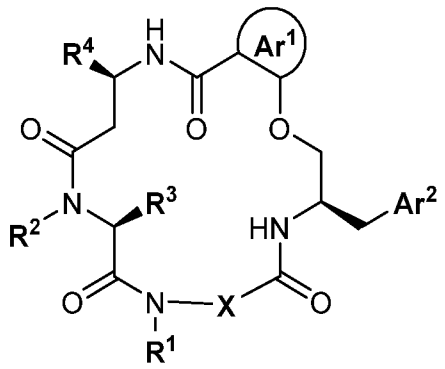
- фенилен, где указанный фенилен является незамещенным;
- 5- или 6-членный гетероарилен, где указанный 5- или 6-членный гетероарилен является незамещенным (в особенности, пиридин-3,4-диил, тиофен-2,3-диил);
- фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен; где указанный фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), C_{1-4}-алкокси (в особенности, метокси, этокси), C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена (в особенности, фтора, хлора);
- фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, где указанное 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо независимо является незамещенным или дизамещено посредством фтора; или
- бициклическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена; где указанное бициклическое кольцо независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила (в особенности, метила), C_{1-3}-фторалкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена (в особенности, фтора, хлора); или
- хинолиндиил, где указанный хинолиндиил присутствует в форме соответствующего N-оксида; где указанный хинолиндиил N-оксид является незамещенным или монозамещен посредством метила или фтора;

[при этом подразумевается, что в рамках вышеуказанных групп $\mathbf{Ar^1}$ группа -CO- и кислород (т.е. группы, присоединяющие $\mathbf{Ar^1}$ к остальной части молекулы) присоединены в *орто*-положении к атомам углерода ароматического кольца $\mathbf{Ar^1}$].

16) Другой вариант осуществления относится к соединениям Формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 15), для применения для лечения кистозного фиброза; где $\mathbf{Ar^1}$ представляет собой незамещенный фенилен; или

представляет собой группу, как определено в варианте осуществления 13) или 14).

17) Дополнительный вариант осуществления относится к соединениям Формулы (II) для применения в соответствии с вариантом осуществления 15) или 16), где соединения представляют собой соединения Формулы (II_E):



Формула (II_E).

Соединения Формулы (I) / Формулы (II) содержат по меньшей мере три стереогенных или асимметричных центра, которые находятся в (R)- или (S)-конфигурации, как определено в соответствующем варианте осуществления, определяющем такое соединение Формулы (I) / Формулы (II). Кроме того, соединения Формулы (I) / Формулы (II) могут содержать один или несколько дополнительных стереогенных или асимметричных центров, таких как один или несколько дополнительных асимметричных атомов углерода. Таким образом соединения Формулы (I) / Формулы (II) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или, предпочтительно, в виде чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров могут быть разделены способом, известным специалисту в данной области техники. В случае, если какой-либо стереогенный или асимметричный центр в данном химическом названии обозначен как находящийся в (*RS*)-конфигурации, это означает, что такой стереогенный или асимметричный центр в таком соединении может присутствовать в (*R*)-конфигурации, в (*S*)-конфигурации, или в конфигурации, соответствующей любой смеси эпимеров относительно такого центра.

Таким образом, например, соединение (3*S*,7*S*,10*RS*,13*R*)-13-бензил-10-(*трет*-бутоксиметил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-р][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид включает соединение (3*S*,7*S*,10*R*,13*R*)-13-бензил-10-(*трет*-бутоксиметил)-7-изобутил-N-

(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-р][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид, соединение (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-13-бензил-10-(*трет*-бутоксиметил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-р][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид и любую их смесь. Подобным образом, в определенной химической структуре (такой как представленная в Таблицах 3, 4 и 5), стереогенный или асимметричный центр, указанный как “abs”, представляет собой упомянутый стереогенный или асимметричный центр в соответствующей (*R*)- или (*S*)-конфигурации. Стереогенный или асимметричный центр, указанный как “&1”, представляет собой упомянутый стереогенный или асимметричный центр в соответствующей (*RS*)-конфигурации, т.е. содержащий соответствующую (*R*)- или (*S*)-конфигурацию или любую смесь эпимеров относительно такого центра.

Соединения Формулы (I) / Формулы (II) могут дополнительно охватывать соединения с одной или несколькими двойными связями, которые могут находиться в Z-, а также E-конфигурации, и/или соединения с заместителями в кольцевой системе, которые могут находиться, относительно друг друга, в *цис*-, а также *транс*-конфигурации.

В случае, если отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как (R)- или (S)-энантиомер, такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной энантиомерной форме, в особенности, по существу чистой энантиомерной форме. Подобным образом, в случае, если конкретный асимметричный центр в соединении обозначен как находящийся в (R)- или (S)-конфигурации, или как находящийся в определенной относительной конфигурации, такое обозначение следует понимать как относящееся к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по существу чистой форме относительно соответствующей конфигурации указанного асимметричного центра. По аналогии, обозначения *цис*- или *транс*- следует понимать как относящиеся к соответствующему стереоизомеру соответствующей относительной конфигурации в обогащенной, в особенности, по существу чистой форме. Подобным образом, в случае, если отдельное соединение (или родовую структуру) обозначают как Z- или E-стереоизомер

(или в случае, если конкретная двойная связь в соединении обозначена как находящаяся в Z- или E-конфигурации), такое обозначение следует понимать как относящееся к соответствующему соединению (или родовой структуре) в обогащенной, в особенности, по существу чистой стереоизомерной форме (или к соединению, которое находится в обогащенной, в особенности, по существу чистой форме, относительно соответствующей конфигурации двойной связи).

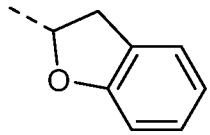
Термин "обогащенный", при использовании в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует в соотношении по меньшей мере 70:30, в особенности, по меньшей мере 90:10 (т.е., с чистотой по меньшей мере 70 мас.%, в особенности, по меньшей мере 90 мас.%), относительно соответствующего другого стереоизомера / совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Термин “по существу чистый”, при использовании в контексте стереоизомеров, следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, в особенности, по меньшей мере 99 мас.%, относительно соответствующего другого стереоизомера / совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые, в особенности, ^{2}H (дейтерий) меченые соединения Формулы (I) / Формула (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 21), причем такие соединения являются идентичными соединениям Формулы (I) / Формулы (II) за исключением того, что один или каждый из большего числа атомов заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Изотопно-меченые, в особенности, ^{2}H (дейтерий) меченые соединения Формулы (I) / Формулы (II) и их соли включены в объем настоящего изобретения. В случае, если определенный заместитель конкретно указан как представляющий собой водород, следует понимать, что он относится ко всем изотопам атома "H", т.е. термин водород, используемый для определенного заместителя, следует понимать как включающий изотоп ^{2}H (дейтерий); предпочтительно он относится к изотопу ^{1}H (водород). Замещение водорода более тяжелым изотопом ^{2}H (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному *in-vivo*

периоду полувыведения или сниженной необходимой дозировке, или может привести к сниженному ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например, улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения, соединения Формулы (I) / Формулы (II) не являются изотопно-меченными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления, соединения Формулы (I) / Формулы (II) вообще не являются изотопно-мечеными. Изотопно-меченые соединения Формулы (I) / Формулы (II) можно получить по аналогии с методами, описанными в настоящей заявке далее, но с использованием подходящего изотопного варианта пригодных реагентов или исходных веществ.

В данной заявке на патент, связь, начерченная пунктирной линией, показывает точку присоединения начерченного радикала. Например, начерченный ниже радикал



означает 2,3-дигидробензофуран-2-ильную группу.

Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется форма множественного числа, то подразумевается также одно единственное соединение, соль или т.п.

Любую ссылку на соединения Формулы (I) / Формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 21) следует понимать как относящуюся к соединению в форме свободного основания или соли, таким образом, относящуюся также к солям (и, в особенности, фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от конкретного случая и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в соединении изобретения. В качестве справочной информации см., например, “Handbook of Phramaceutical Salts. Properties, Selection and Use.”, P.

Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008; и “Pharmaceutical Salts and Co-crystals”, Johan Wouters and Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для применения равным образом как к соединениям Формулы (I) / Формулы (II), как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 17), так и, с соответствующими изменениями, по всему описанию и формуле изобретения, если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого(-ым) определения(-ем) или предпочтительного(-ым) определения(-ем) любого или всех других терминов в соответствии с определением в настоящей заявке.

В случаях, когда заместитель указывается в качестве необязательного, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать (т.е. соответствующий остаток является незамещенным, если говорить о таком необязательном заместителе), и в этом случае все положения, имеющие свободную валентность (к которым такой необязательный заместитель мог бы быть присоединен, такие как, например, кольцевые атомы углерода и/или кольцевые атомы азота в ароматическом кольце, которые имеют свободную валентность) замещены водородом при необходимости. Подобным образом, в случае, если термин "необязательно" используется в контексте (кольцевого(-ых)) гетероатома(-ов), термин означает, что либо соответствующий(-е) необязательный(-е) гетероатом(-ы), или т.п., отсутствует(-ют) (т.е. определенный фрагмент не содержит гетероатома(-ов)/представляет собой карбоцикл/или т.п.), либо соответствующий(-е) необязательный(-е) гетероатом(-ы) или т.п., присутствует(-ют), как это определено явным образом.

Термин “галоген” означает фтор, хлор или бром; предпочтительно фтор или хлор.

Термин “алкил”, используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин “C_{x-y}-алкил” (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов

углерода. Например, C_{1-6}-алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Репрезентативными примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил и 3,3-диметилбутил. Во избежание неверного толкования следует отметить, что в случае, если группа называется, например, пропил или бутил, то подразумевается *н*-пропил, соответственно, *н*-бутил. В случае, если $\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой C_{1-6}-алкильную группу, термин, в особенности, относится к C_{1-4}-алкилу, в частности, к метилу, этилу, изопропилу или изобутилу; предпочтительно метилу. В случае, если $\mathbf{R^1}$ представляет собой -C_{1-8}-алкил, термин, в особенности, означает метил или 3,3-диметилбут-1-ил; предпочтительно метил. В случае, если $\mathbf{R^X}$ представляет собой C_{1-4}-алкил, термин, в особенности, означает метил, этил, изопропил или изобутил. В случае $\mathbf{R^{OX1}}$, представляющего собой C_{1-4}-алкил, термин, в особенности, означает метил или изобутил. В случае $\mathbf{R^{OX2}}$, представляющего собой C_{1-4}-алкил, термин, в особенности, означает метил или этил. В случае $\mathbf{R^2}$, представляющего собой C_{1-4}-алкил, термин, в особенности, означает метил или этил; предпочтительно метил. В случае, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой -C_{1-6}-алкил, термин, в особенности, означает метил или изобутил; предпочтительно изобутил. C_{1-6}-алкильная группа, где указанная C_{1-6}-алкильная группа монозамещена посредством $\mathbf{R^{11}}$, в особенности, относится к группам -$(CH_2)_{\mathbf{m}}$-, где **m** представляет собой целое число 1 или 2, или к C_{3-6}-алкильной группе, где указанные группы монозамещены посредством $\mathbf{R^{11}}$, как это определено явным образом.

Термин "-C_{x-y}-алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно, точки присоединения -C_{1-y}-алкиленовой группы соответствуют 1,1-диильной, 1,2-диильной или 1,3-диильной схеме.

При этом подразумевается, что алкиленовая группа (или замещенная алкильная группа), которая соединяет два гетероатома, предпочтительно будет отдалять такие гетероатомы по меньшей мере на 2 атома углерода.

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-O-, где алкильная группа соответствует приведенному выше определению. Термин "C_{x-y}-алкокси" (x и y каждый представляет собой целое число) относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению,

содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{1-4}-алкокси группа означает группу формулы C_{1-4}-алкил-O-, где термин “C_{1-4}-алкил” имеет данное выше значение. Репрезентативными примерами алкокси групп являются метокси, этокси, *н*-пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси. Предпочтительным является метокси.

Термин "фторалкил”, используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин “C_{x-y}-фторалкил” (x и y каждый представляет собой целое число) относится к фторалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{1-3}-фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, в которой от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкильных групп включают, в особенности, C_1-фторалкильные группы, такие как трифторметил и дифторметил, а также 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. В случае, если $\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой C_{1-4}-фторалкил, термин, в особенности, означает 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил.

Термин “-C_{x-y}-фторалкилен-”, используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной фторалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода.

Термин "фторалкокси”, используемый отдельно или в комбинации, относится к алкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин “C_{x-y}-фторалкокси” (x и y каждый представляет собой целое число) относится к фторалкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{1-3}-фторалкокси группа содержит от одного до трех атомов углерода, в которой от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкокси групп включают трифторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси и 2,2,2-трифторэтокси. Предпочтительными являются (C_1)фторалкокси группы, такие как трифторметокси и дифторметокси.

Термин “алкинил”, используемый отдельно или в комбинации, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от двух до четырех атомов углерода и одну тройную связь углерод-углерод. Термин "C_{x-y}-алкинил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к алкинильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{2-4}-алкинильная группа содержит от двух до четырех атомов углерода. В случае, если $\mathbf{R^3}$ представляет собой -C_{2-4}-алкинил, термин, в особенности, означает проп-1-ин-3-ил. Примером C_{2-3}-алкинила является этинил.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Термин "C_{x-y}циклоалкил" (x и y каждый представляет собой целое число), относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C_{3-6}-циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В случае, если $\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой C_{3-6}-циклоалкил, термин предпочтительно означает циклопропил, циклобутил или циклопентил. В случае, если $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой C_{3-6}-циклоалкил, термин, в особенности, означает циклобутил или циклогексил.

Термин “-C_{x-y}-циклоалкилен-”, используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно, точки присоединения любой двухвалентно присоединенной циклоалкильной группы соответствуют 1,1-диильной схеме. Примерами являются циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил и циклопентан-1,1-диил; предпочтительным является циклопропан-1,1-диил.

Примерами C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диила- являются циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил и циклопентан-1,1-диил. Примером C_{5-6}-циклоалкан-1,1-диильной- группы, которая конденсирована с бензольным кольцом, является 1,3-дигидро-2H-инден-2,2-диил.

Термин "гетероциклоалкил”, используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему один

или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Термин "C_{x-y}-гетероциклоалкил" относится к такому гетероциклу, содержащему от x до y кольцевых атомов. Примерами являются тетрагидрофуранил, терагидропиранил и пиперидинил. Гетероциклоалкильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом. В случае, если $\mathbf{R^{11}}$ представляет собой насыщенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, термин, в особенности, означает тетрагидропиранил и тетрагидрофуранил. Примером C_{5-6}-гетероциклоалкильной группы, содержащей один кольцевой атом кислорода, является, в особенности, тетрагидропиранил.

Термин "C_{4-6}-гетероциклоалкандиил, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода" относится к двухвалентно присоединенной гетероциклоалкильной группе, содержащей один кольцевой атом кислорода и, в качестве остальных кольцевых атомов, атомы углерода. Примером "C_{4-6}-гетероциклоалкандиила, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода" является тетрагидропиран-4,4-диил. Термин "C_{4-6}-гетероциклоалкандиил, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота", относится к двухвалентно присоединенной гетероциклоалкильной группе, содержащей один кольцевой атом азота и, в качестве остальных кольцевых атомов, атомы углерода. Примером "C_{4-6}-гетероциклоалкандиила, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота" является пиперидин-4,4-диил.

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, в особенности, фенил. Вышеупомянутые арильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

При этом подразумевается, что гетероциклическое кольцо, например "содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота" или "содержащее один атом кислорода", содержит именно указанное число и тип гетероатомов, а оставшиеся кольцевые атомы являются атомами углерода, если явно не указано иное.

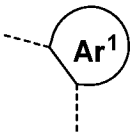
Примерами заместителя "$\mathbf{HCy^1}$, представляющего собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим

кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота" являются бензодиоксолил, дигидробензофуранил, дигидробензодиоксинил, хроманил, тетрагидробензооксепинил, дигидробензооксазинил; более конкретно бензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 1,3-дигидроизобензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил, хроман-6-ил, хроман-7-ил, 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил и 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил. Вышеупомянутые группы **HCy^1** являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

Предпочтительным примером заместителя "**HCy^2**, представляющего собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-членного гетероарила, который конденсирован с 5-7-членным насыщенным карбоциклическим кольцом" является 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил.

Предпочтительным примером заместителя "**HCy^3**, представляющего собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один атом кислорода" является хроман-3-ил.

Примерами группы **Ar^1** / фрагмента:



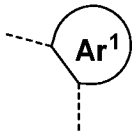
являются:

- фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен, такой как тиофендиил, тиазолдиил или пиридиндиил;
- фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, такой как бензо[d][1,3]диоксолдиил или 2,3-дигидробензофурандиил;
- бициклическое ароматическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена, такое как нафталиндиил, бензофурандиил, бензо[d]оксазолдиил, бензо[d]изоксазолдиил, имидазо[1,2-a]пиридиндиил, 1H-индазолдиил, 1H-бензо[d]имидазолдиил, хинолиндиил или изохинолиндиил; и

▪ хинолиндиил, где такой хинолиндиил присутствует в форме соответствующего N-оксида, такой как хинолин-1-оксиддиил.

Примерами группы $\mathbf{Ar^1}$ являются, в особенности, кольца, преимущественно перечисленные выше кольца, с группой -CO- и кислородом (т.е. группами, присоединяющими $\mathbf{Ar^1}$ к остальной части молекулы), присоединенными в *орто*-положении к атомам углерода ароматического кольца $\mathbf{Ar^1}$. Кроме того, указанные группы $\mathbf{Ar^1}$ являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

Конкретными примерами фрагмента:



являются:

▪ фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен, такой как 1,2-фенилен, тиофен-2,3-диил, тиазол-4,5-диил, пиридин-3,4-диил или пиридин-2,3-диил;

▪ фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, такой как бензо[d][1,3]диоксол-4,5-диил, бензо[d][1,3]диоксол-5,6-диил, 2,3-дигидробензофуран-6,7-диил или 2,3-дигидробензофуран-4,5-диил;

▪ бициклическое ароматическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена, такое как нафталин-1,2-диил, нафталин-2,3-диил, бензофуран-6,7-диил, бензо[d]оксазол-4,5-диил, бензо[d]оксазол-5,6-диил, бензо[d]оксазол-6,7-диил, бензо[d]изоксазол-6,7-диил, имидазо[1,2-a]пиридин-2,3-диил, 1H-индазол-4,5-диил, 1H-бензо[d]имидазол-6,7-диил, хинолин-7,8-диил, хинолин-3,4-диил, хинолин-5,6-диил, изохинолин-3,4-диил или изохинолин-5,6-диил;

▪ хинолиндиил, где такой хинолиндиил присутствует в форме соответствующего N-оксида, такой как хинолин-1-оксид-3,4-диил или хинолин-1-оксид-5,6-диил.

Вышеупомянутые группы $\mathbf{Ar^1}$ являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых

независимо выбран из кислорода, азота и серы. Репрезентативными примерами таких гетероарильных групп являются 5-членные гетероарильные группы, такие как фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил; 6-членные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил; и 8-10-членные бициклические гетероарильные группы, такие как индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, тиенопиридинил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопиразинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотиазолил. Вышеупомянутые гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

В случае, если $\mathbf{R^{ox1}}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, термин, в особенности, означает 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, такой как пиразинил или пиридинил.

В случае заместителя $\mathbf{HET^1}$, представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин, в особенности, означает вышеупомянутые 5- или 6-членные группы, такие как в особенности, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, фуранил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил или тиофенил. Преимущественно термин относится к 5-членным группам, таким как, в особенности, тиофен-2-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, фуран-2-ил, изотиазол-5-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 2H-[1,2,3]триазол-2-ил, 2H-[1,2,3]триазол-4-ил, 2H-тетразол-2-ил; и 6-членным группам, таким как, в особенности, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиразин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил. Вышеуказанные группы являются замещенными, как это определено явным образом.

В случае заместителя $\mathbf{Ar^2}$, представляющего собой “5- или 6-членный гетероарил”, термин, в особенности, означает пиридинил, в частности, пиридин-2-ил.

В случае заместителя **HET^2**, представляющего собой "9- или 10-членный бициклический гетероарил" термин, в особенности, относится к бензоксазолилу, бензизоксазолилу и бензофуранилу; а также бензо[d][1,2,3]триазолилу или [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинилу. Вышеуказанные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом. Конкретными примерами являются бензофуран-6-ил, бензизоксазол-3-ил, бензоксазол-2-ил и, кроме того, 2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил и [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2-ил.

В случае заместителя **Ar^2** представляющего собой “9- или 10-членный гетероарил”, термин, в особенности, означает бензотиофенил, в частности, бензотиофен-3-ил.

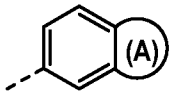
В случае заместителя **HET**, представляющего собой "5-10-членный гетероарил", термин, в особенности, означает 5- или 6-членные гетероарильные группы, или 8-10-членные бициклические гетероарильные группы согласно приведенному выше определению; в особенности, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, фуранил, пиразолил, триазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиофенил или бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил; или, кроме того, бензо[d][1,2,3]триазолил или [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинил. Вышеуказанные группы являются незамещенными или замещенными, как это определено явным образом.

В случае заместителя **Ar^{X2}**, представляющего собой 5-10-членный гетероарил, такой гетероарил соответствует приведенному выше определению; в особенности, он представляет собой моноциклический 5- или 6-членный гетероарил [а именно 5-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из кислорода и азота (в особенности, оксадиазолил, триазолил или изоксазолил); или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота (в особенности, пиридинил)], где такой моноциклический гетероарил является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом; или он представляет собой бициклический 8-10-членный гетероарил [а именно 10-членный гетероарил, содержащий один атом азота (в особенности, хинолинил)], где такой бициклический гетероарил преимущественно является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом. Конкретными примерами заместителя **Ar^{X2}**, представляющего собой 5-10-членный гетероарил, являются 3-фенил-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил, 3-(5-

фторпиридин-2-ил)-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил или 3-трифторметил-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил.

В случае заместителя $\mathbf{Ar^{X3}}$, представляющего собой 5- или 6-членный гетероарил, такой гетероарил преимущественно представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, в особенности, пиридинил; где такой 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или замещенным, как это определено явным образом. Конкретным примером является 5-фторпиридин-2-ил.

Примерами фрагмента:



$(R^{X\text{-}A})$

являются 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил и 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "оксо" относится к группе =O, которая предпочтительно присоединена к атому углерода, присутствующему в цепи или кольце, как, например, в карбонильной группе -(CO)-.

В некоторых случаях, соединения Формулы (I) / Формулы (II) могут включать таутомерные формы. Такие таутомерные формы охвачены объемом настоящего изобретения. В случае, если существуют таутомерные формы определенного остатка и раскрыта или определена только одна форма такого остатка, подразумевают, что другая(-ие) таутомерная(-ые) форма(-ы) также охвачены таким раскрытым остатком. Например, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазолильную группу следует понимать как включающую также ее таутомерную форму (2-гидроксибензо[d]оксазолил).

В случаях, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать значащим то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в такой диапазон. Например: если температурный диапазон описывается между 40 °C и 80 °C, то это означает, что конечные точки 40 °C и 80 °C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X" в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от X минус 10 % X до X плюс 10 % X, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5 % X до X плюс 5 % X. В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находящийся перед температурой "Y" в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C. Кроме того, термин "комнатная температура" в контексте настоящей заявки относится к температуре приблизительно 25°C.

18) Другой вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где указанные соединения выбирают из соединений примера (как раскрыто в экспериментальной части ниже):

1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42; 43; 44; 45; 46; 47; 48; 49; 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67; 68; 69; 70; 71; 72; 73; 74; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171; 172; 173; 174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 235; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; 264; 265; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280; 281; 282; 283; 284; 285; 286; 287; 288; 289; 290; 291; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302; 303; 304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; 319; 320; 321; 322; 323; 324; 325; 326; 327; 328; 329; 330; 331; 332; 333; 334; 335; 336; 337; 338; 339; 340; 341; 342; 343; 344; 345; 346; 347; 348; 349; 350; 351; 352; 353; 354; 355; 356; 357; 358; 359; 360; 361; 362; 363; 364;

365; 366; 367; 368; 369; 370; 371; 372; 373; 374; 375; 376; 377; 378; 379; 380; 381; 382; 383; 384; 385; 386; 387; 388; 389; 390; 391; 392; 393; 394; 395; 396; 397; 398; 399; 400; 401; 402; 403; 404; 405; 406; 407; 408; 409; 410; 411; 412; 413; 414; 415; 416; 417; 418; 419; 420; 421; 422; 423; 424; 425; 426; 427; 428; 429; 430; 431; 432; 433; 434; 435; 436; 437; 438; 439; 440; 441; 442; 443; 444; 445; 446; 447; 448; 449; 450; 451; 452; 453; 454; 455; 456; 457; 458; 459; 460; 461; 462; 463; 464; 465; 466; 467; 468; 469; 470; 471; 472; 473; 474; 475; 476; 477; 478; 479; 480; 481; 482; 483; 484; 485; 486; 487; 488; 489; 490; 491; 492; 493; 494; 495; 496; 497; 498; 499; 500; 501; 502; 503; 504; 505; 506; 507; 508; 509; 510; 511; 512; 513; 514; 515; 516; 517; 518; 519; 520; 521; 522; 523; 524; 525; 526; 527; 528; 529; 530; 531; 532; 533; 534; 535; 536; 537; 538; 539; 540; 541; 542; 543; 544; 545; 546; 547; 548; 549; 550; 551; 552; 553; 554; 555; 556; 557; 558; 559; 560; 561; 562; 563; 564; 565; 566; 567; 568; 569; 570; 571; 572; 573; 574; 575; 576; 577; 578; 579; 580; 581; 582; 583; 584; 585; 586; 587; 588; 589; 590; 591; 592; 593; 594; 595; 596; 597; 598; 599; 600; 601; 602; 603; 604; 605; 606; 607; 608; 609; 610; 611; 612; 613; 614; 615; 616; 617; 618; 619; 620; 621; 622; 623; 624; 625; 626; 627; 628; 629; 630; 631; 632; 633; 634; 635; 636; 637; 638; 639; 640; 641; 642; 643; 644; 645; 646; 647; 648; 649; 650; 651; 652; 653; 654; 655; 656; 657; 658; 659; 660; 661; 662; 663; 664; 665; 666; 667; 668; 669; 670; 671; 672; 673; 674; 675; 676; 677; 678; 679; 680; 681; 682; 683; 684; 685; 686; 689; 690; 691; 692; 693; 694; 695; 696; 697; 698; 699; 700; 701; 702; 703; 704; 705; 706; 707; 708; 709; 710; 711; 712; 713; 714; 715; 716; 717; 718; 719; 720; 721; 722; 723; 724; 725; 726; 727; 728; 729; 730; 731; 732; 733; 734; 735; 736; 737; 738; 739; 740; 741; 742; 743; 744; 745; 746; 747; 748; 749; 750; 751; 752; 753; 754; 755; 756; 757; 758; 759; 760; 761; 762; 763; и 764.

19) В дополнение к соединениям, перечисленным в варианте 18), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из соединений примера (как раскрыто в экспериментальной части ниже):

765; 766; 767; 768; 769; 770; 771; 772; 773; 774; 775; 776; 777; 778; 779; 780; 781; 782; 783; 784; 785; 786; 787; 788; 789; 790; 791; 792; 793; 794; 795; 796; 797; 798; 799; 800; 801; 802; 803; 804; 805; 806; 807; 808; 809; 810; 811; 812; 813; 814; 815; 816; 817; 818; 819; 820; 821; 822; 823; 824; 825; 826; 827; 828; и 829.

20) В дополнение к соединениям, перечисленным в вариантах 18) и 19), дополнительные соединения Формулы (I) в соответствии с вариантом

осуществления 1) выбирают из соединений примера (как раскрыто в экспериментальной части ниже):

830; 831; 832; 833; 834; 835; 836; 837; 838; 839; 840; 841; 842; 843; 844; 845; 846; 847; 848; 849; 850; 851; 852; 853; 854; 855; 856; 857; 858; 859; 860; 861; 862; 863; 864; 865; 866; 867; 868; 869; 870; 871; 872; 873; 874; 875; 876; 877; 878; 879; 880; 881; 882; 883; 884; 885; 886; 887; 888; 889; 890; 891; 892; 893; 894; 895; 896; 897; 898; 899; 900; 901; 902; 903; 904; 905; 906; 907; 908; 909; 910; 911; 912; 913; 914; 915; 916; 917; 918; 919; 920; 921; 922; 923; 924; 925; 926; 927; 928; 929; 930; 931; 932; 933; 934; 935; 936; 937; 938; 939; 940; 941; 942; 943; 944; 945; 946; 947; 948; 949; 950; 951; 952; 953; 954; 955; 956; 957; 958; 959; 960; 961; 962; 963; 964; 965; 966; 967; 968; 969; 970; 971; 972; 973; 974; 975; 976; 977; 978; 979; 980; 981; 982; и 983.

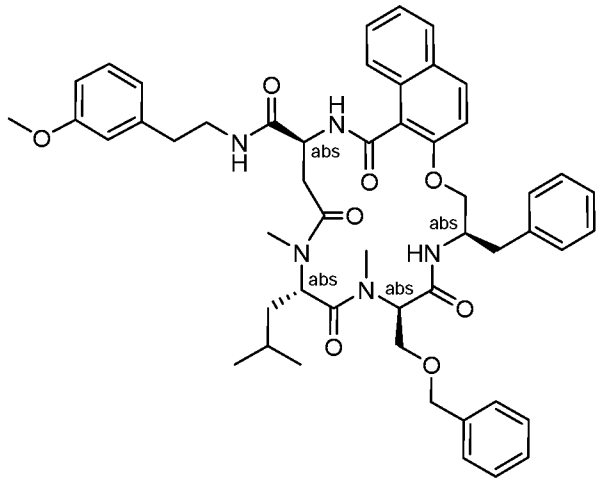
21) Другой вариант осуществления относится к соединениям Формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), где указанные соединения выбирают из соединений примера (как раскрыто в экспериментальной части ниже):

72; 127; 131; 132; 140; 171; 256; 275; 276; 281; 282; 315; 316; 355; 372; 374; 379; 380; 381; 383; 389; 391; 393; 395; 509; 524; 538; 539; 548; 563; 571; 578; 610; 613; 617; 618; 637; 640; 641; 655; 660; 665; 672; 673; 682; 692; 693; 697; 713; 714; 716; 717; 719; 721; 722; 724; 769; 778; 791; 794; 795; 801; 804; 808; 809; 811; 813; 815; 820; 822; 827; 829; 838; 839; 840; 843; 849; 851; 853; 854; 855; 856; 858; 859; 865; 867; 868; 871; 873; 874; 875; 876; 878; 879; 880; 883; 884; 885; 886; 887; 889; 890; 895; 897; 898; 902; 903; 908; 909; 918; 919; 923; 924; 927; 930; 934; 935; 936; 937; 941; 944; 945; 948; 949; 960; 962; 964; 965; 966; 967; 969; 970; 972; 973; 975; 978; 980; и 981.

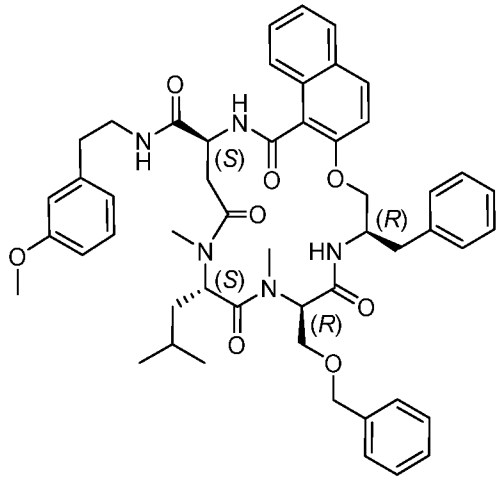
Во избежание неверного толкования следует отметить, что химические названия указанных соединений примеров, перечисленных в вариантах осуществления 18), 19) и 21), раскрыты в экспериментальной части; а соответствующие структуры указанных соединений примеров являются такими, как показано в Таблице 3, 4 или 5 ниже, причем, в случае расхождений в толковании, преимущество будет иметь изображенная структура.

Таким образом, например, соединение примера 713: (3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((бензилокси)метил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-

p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид имеет структуру, изображенную в Таблице 3, где указанное соединение находится в абсолютной конфигурации, как изображено ниже:

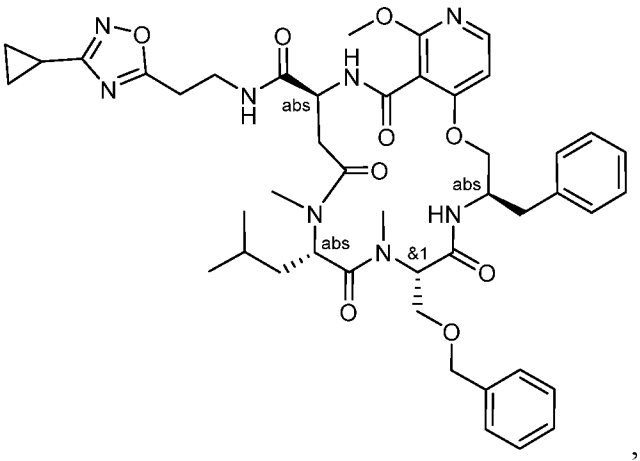


, представляющей собой

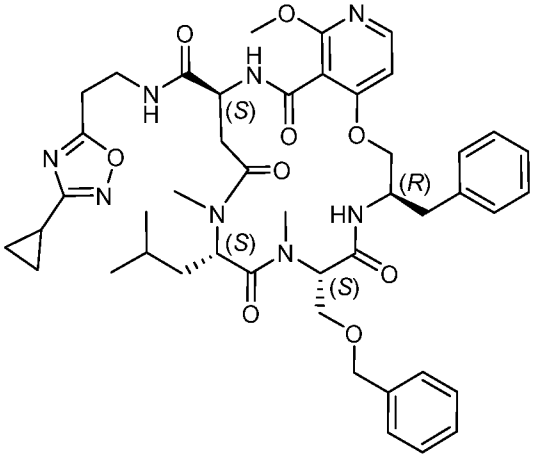


.

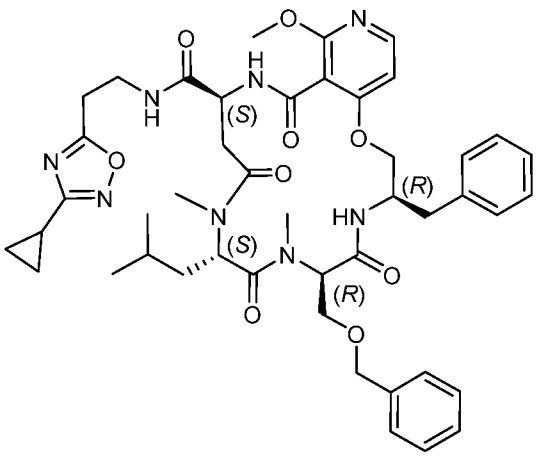
Подобным образом, соединение примера 724: (3R,6RS,9S,13S)-3-бензил-6-((бензилокси)метил)-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид имеет структуру, изображенную в Таблице 3, где, относительно хиральных центров при атомах углерода 3, 9 и 13, указанное соединение находится в абсолютной конфигурации, как изображено ниже; а относительно хирального центра при атоме углерода 6, абсолютная конфигурация указанного хирального центра (обозначен как &1) может быть либо (*R*), либо (*S*):



, причем такое соединение охватывает диастереомеры:

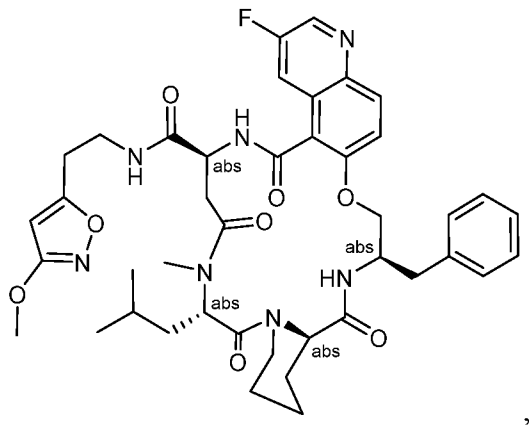


,

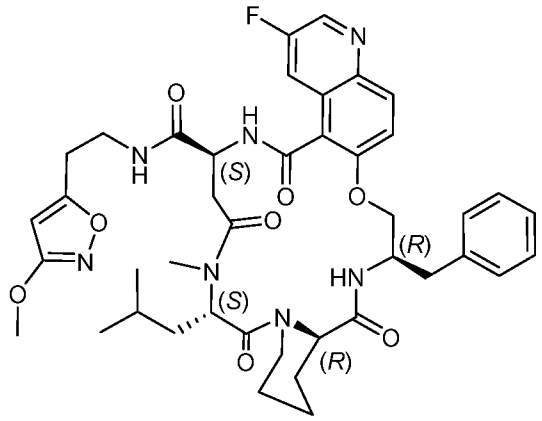


, и любую их смесь.

Подобным образом, соединение примера 769: (9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид имеет структуру, изображенную в Таблице 4, где указанное соединение находится в абсолютной конфигурации, как изображено ниже:

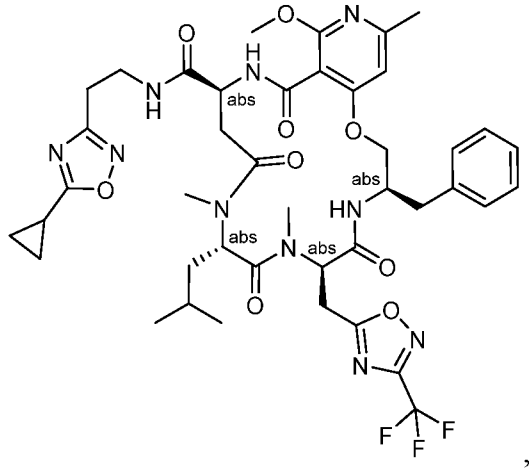


, представляющей собой

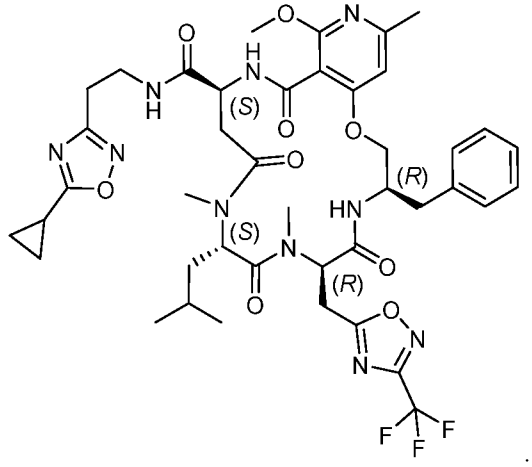


.

Подобным образом, соединение примера 820: (3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид имеет структуру, изображенную в Таблице 4, где указанное соединение находится в абсолютной конфигурации, как изображено ниже:



, представляющей собой



.

Соединения Формулы (I) / Формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 21) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (в особенности, перорального, например, в форме таблетки или капсулы) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Изготовление фармацевтических композиций можно осуществлять способом, известным любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21-е издание (2005), часть 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений Формулы (I) / Формулы (II) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с пригодными, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутого в настоящей заявке, включающему введению субъекту фармацевтически активного количества соединения Формулы (I) / Формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 21).

Соединения Формулы (I) / Формулы (II) в соответствии с вариантами осуществления 1) - 21) являются полезными для лечения CFTR-связанных заболеваний и нарушений, в особенности, кистозного фиброза.

CFTR-связанные заболевания и нарушения могут быть определены как включающие, в особенности, кистозный фиброз, а также дальнейшие CFTR-связанные заболевания и нарушения, выбранные из следующих:

- хронический бронхит; риносинусит; констипация; панкреатит; недостаточность поджелудочной железы; мужское бесплодие, вызванное врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока (CBAVD); заболевание легких легкой степени; аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA); заболевание печени; дефицит коагуляции-фибринолиза, такой как дефицит С-белка; и сахарный диабет;
- астма; ХОЗЛ; вызванное курением ХОЗЛ; и болезнь сухих глаз; и

• идиопатический панкреатит; наследственная эмфизема; наследственный гемохроматоз; лизосомные болезни накопления, такие как, в особенности, I-клеточная болезнь псевдо-Гурлер; мукополисахаридоз; болезнь Сандхоффа/Тея-Сакса; незавершенный остеогенез; болезнь Фабри; болезнь Шегрена; остеопороз; остеопения; срастание перелома и рост кости (включая восстановление кости, регенерацию кости, уменьшение резорбции кости и увеличение отложения костной ткани); хлоридные каналопатии, такие как врожденная миотония (формы Томсона и Беккера); синдром Барттера 3 типа; эпилепсия; лизосомная болезнь накопления; первичная цилиарная дискинезия (PCD) - термин для наследственных нарушений структуры и/или функции ресничек (включая PCD с транспозицией внутренних органов, которая также известна как синдром Картагенера, PCD без транспозиции внутренних органов и цилиарную аплазию); генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+); общая эпилепсия с фебрильными и афебрильными судорогами; миотония; врожденная парамиотония; миотония, обостренная калием; семейный гиперкалиемический периодический паралич; синдром удлиненного интервала QT (LQTS); синдром LQTS/Бругада; аутосомно-доминантный LQTS с глухотой; аутосомно-рецессивный LQTS; LQTS с дисморфическими особенностями; врожденный и приобретенный LQTS; дилатационная кардиомиопатия; аутосомно-доминантный LQTS; остеопетроз; и синдром Барттера 3 типа.

Термин “лечение кистозного фиброза” относится к любому лечению кистозного фиброза и включает, в особенности, лечение которое уменьшает тяжесть кистозного фиброза и/или уменьшает симптомы кистозного фиброза.

Термин “кистозный фиброз” относится к любой форме кистозного фиброза, в особенности, к кистозному фиброзу, который связан с одной или несколькими генной(-ыми) мутацией(-ями). Предпочтительно, такой кистозный фиброз связан с дефектом миграции CFTR (мутации II класса) или сниженной стабильностью CFTR (мутации VI класса) [в частности, дефектом миграции CFTR/мутация II класса], при этом подразумевается, что такой дефект миграции CFTR или сниженная стабильность CFTR может быть связан(-а) с другой мутацией, вызывающей заболевание, того же или любого другого класса. Такие дополнительные мутации гена CFTR, вызывающие заболевание, включают мутации I класса (отсутствие функционального белка CFTR), (дополнительную) мутацию II класса (дефект миграции CFTR), мутации III класса (дефект

регуляции CFTR), мутации IV класса (дефект проводимости CFTR), мутации V класса (меньшее количество белка CFTR вследствие дефектов сплайсинга) и/или (дополнительную) мутацию класса VI (меньшее количество белка CFTR вследствие сниженной стабильности CFTR). Указанная(-ые) одна или несколько генная(-ых) мутация(-й) может(-гут) включать, например, по меньшей мере одну мутацию, выбранную из F508del, A561E и N1303K, а также I507del, R560T, R1066C и V520F; в частности, F508del. В дополнение к перечисленным выше, дополнительные мутации гена CFTR включают, например, G85E, R347P, L206W и M1101K. Указанная(-ые) генная(-ые) мутация(-и) может(-гут) быть гетерозиготной(-ыми), гомозиготной(-ыми) или сложной(-ыми) гетерозиготной(-ыми). В особенности, указанная генная мутация является гетерозиготной и включает одну мутацию F508del. Дополнительные мутации гена CFTR (которые являются, в особенности, мутациями III класса и/или IV класса), включают G551D, R117H, D1152H, A455E, S549N, R347H, S945L и R117C.

Тяжесть кистозного фиброза / определенной генной мутации, связанной с кистозным фиброзом, а также эффективность его (ее) коррекции обычно можно определить путем тестирования транспорта хлоридов, на который оказывает влияние CFTR. У пациентов, например, для такой оценки можно использовать среднее содержание хлоридов в поте.

Термин “симптомы кистозного фиброза” относится, в особенности, к повышенной концентрации хлоридов в поту; симптомы кистозного фиброза дополнительно включают хронический бронхит; риносинусит; констипацию; панкреатит; недостаточность поджелудочной железы; мужское бесплодие, вызванное врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока (CBAVD); заболевание легких легкой степени; аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA); заболевания печени; дефицит коагуляции-фибринолиза, такой как дефицит C белка; и/или сахарный диабет.

Во избежание неверного толкования следует отметить, что, если соединения описываются как полезные для лечения определенных заболеваний, такие соединения также пригодны для применения для приготовления лекарственного средства для лечения указанных заболеваний. Подобным образом, такие соединения также пригодны для способа лечения таких заболеваний, включающего введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества такого соединения.

Термин “субъект” в контексте настоящей заявки относится к млекопитающему, в особенности, человеку.

Дополнительно настоящее изобретение относится к способу лечения кистозного фиброза, включающему введение эффективного количества макроцикла (в особенности, 17- или 18-членного макроцикла), или его фармацевтически приемлемой соли; субъекту, нуждающемуся в этом; где ядро цикла указанного макроцикла включает один ароматический фрагмент (такой как арилен или 5-10-членный гетероарилен, где указанный ароматический фрагмент, в особенности, присоединен к остальной части молекулы / кольцевым членам указанного макроцикла (i) через карбонильную группу и (ii) через атом кислорода, при этом, преимущественно, указанная карбонильная группа и указанный атом кислорода присоединены к указанному ароматическому фрагменту во взаимном положении, соответствующем 1,2-диильной или 1,3-диильной схеме), по меньшей мере одну бета-аминокислоту (где, в особенности, указанная бета-аминокислота присоединена через свою аминогруппу к карбонильной группе, присоединенной к указанному ароматическому фрагменту), и по меньшей мере одну N-алкилированную альфа-аминокислоту (где, в особенности, указанная N-алкилированная альфа-аминокислота присоединена через свою N-алкилированную аминогруппу к карбонильной группе указанной бета-аминокислоты, и при этом, преимущественно, такая альфа-аминокислота представляет собой глицин или природную или неприродную аминокислоту, несущую углеводородный заместитель); где указанный макроцикл является корректором мутации II класса человеческого CFTR (при этом, в особенности, подвергается коррекции укладка, стабильность, деградация и/или миграция указанного CFTR, в частности, человеческого F508del-CFTR), причем, предпочтительно, подвергается коррекции активность указанного CFTR с по меньшей мере с той же эффективностью, которая может быть достигнута с помощью люмакафтора (где указанная активность/эффективность может быть протестирована в соответствии с методом, раскрытым в экспериментальной части ниже).

Более того, любые предпочтения и (под-)варианты осуществления, указанные для соединений Формулы (II) (будь то для самих соединений, их солей, композиций, содержащих соединения или их соли, или для применений

соединений или их солей и т.д.) применимы с соответствующими изменениями также к соединениям Формулы (I).

Получение соединений Формулы (I) / Формулы (II):

Соединения Формулы (I), Формулы (II), Формулы (I_E) и Формулы (II_E) можно получить с помощью хорошо известных литературных методов, с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальной части ниже, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителей, но такие условия может определить специалист в данной области техники с помощью рутинных методик оптимизации. В некоторых случаях, порядок осуществления нижеследующих реакционных схем и/или стадий конкретной реакции можно варьировать для того, чтобы содействовать протеканию реакции или избежать нежелательных продуктов реакции. В общей последовательности реакций, изложенной ниже, родовые группы $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{Ar^1}$ и $\mathbf{Ar^2}$ являются такими, как определено для Формулы (I), Формулы (II), Формулы (I_E) и Формулы (II_E). Другие сокращения, используемые в настоящей заявке, определены явным образом или являются такими, как определено в экспериментальной части. В некоторых случаях, родовые группы $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{Ar^1}$ и $\mathbf{Ar^2}$ могут быть несовместимыми с совокупностью других групп, проиллюстрированной на схемах ниже, и поэтому будут требовать использования защитных групп (PG). Использование защитных групп хорошо известно в данной области техники (см., например, “Protective Groups in Org. Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей настоящего обсуждения, будет предполагаться, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. В некоторых случаях, конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем манипулирования с заместителями с получением нового конечного продукта. Эти манипуляции могут включать, без ограничения перечисленными, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и катализируемые переходным металлом реакции кросс-сочетания, которые широко известны специалистам в данной области техники. Полученные соединения также можно превратить в соли, в особенности, фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного *per se*.

Соединения Формулы (I), Формулы (II), Формулы (I_E) и Формулы (II_E) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже.

Соединения Формулы (I) получают, следуя одной из схем, изображенных ниже.

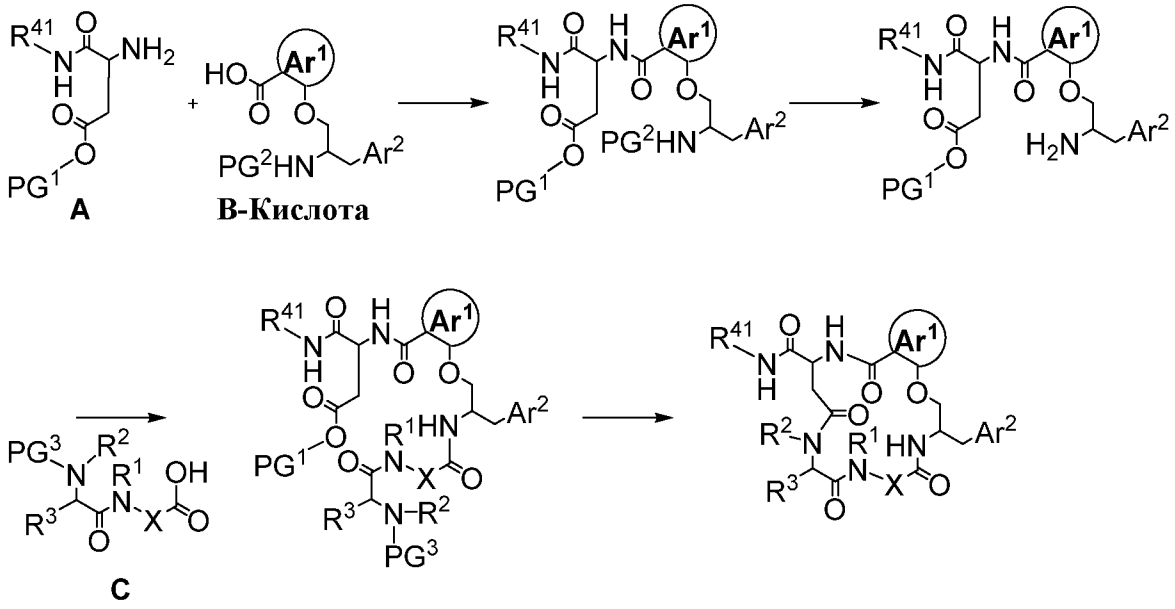


Схема реакций A

Схема реакций A: Синтезы можно выполнить с рацемическими или энантиомерно обогащенными аминокислотными структурными блоками. Подходящим образом защищенный аминный структурный блок **A** и кислоту **B-Кислота**, полученные в соответствии с методиками, подробно описанными в литературе или на **Схемах реакций I** и **J,** соответственно, обрабатывают сочетающим реагентом для образования пептидной связи, таким как HATU, COMU, T3P, PyBop или EDCI/HOBt, в растворителе, подобном ТГФ, ДМФА или NMP, в присутствии основания, такого как TEA или DIPEA, при температуре между -20°C и +75°C, предпочтительно при КТ, с образованием соответствующего амидного промежуточного соединения **AB**. Снятие защиты с аминофункции промежуточного соединения **AB** выполняют в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники, например, путем обработки 4M HCl в диоксане или, предпочтительно, ТФУ в случае Boc-защитной группы, или пиперидином или диэтиламином в случае Fmoc-защитной группы, или подходящей обработкой в случае других защитных групп, таких как Cbz- или Alloc-защитные группы. Незащищенное промежуточное соединение

AB-Амин затем подвергают реакции с подходящим образом защищенной кислотой **C**, полученной в соответствии с методиками, описанными в литературе или в экспериментальном разделе, в соответствии с условиями сочетания с образованием пептидной связи, уже описанными выше для образования промежуточного соединения **AB**. Затем, перед выполнением окончательного сочетания с образованием пептидной связи – реакции макролактамизации, с полученного линейного промежуточного соединения **ABC** снимают защиту. В некоторых случаях, защитные группы PG1 и PG3 удаляют последовательно, но предпочтительно их удаляют одновременно за одну стадию. Например, сложноэфирную ^{t}Bu- и Boc-защитные группы удаляют путем обработки 4M HCl в диоксане или предпочтительно ТФУ, или альтернативно, сложноэфирные аллиловые и Alloc-защитные группы можно удалить путем обработки палладиевым катализатором, как подробно описано в литературе. Линейное незащищенное промежуточное соединение **ABC** затем циклизуют в стандартных условиях, т.е. промежуточное соединение можно обработать сочетающим реагентом, таким как COMU, T3P, PyBop, EDCI/HOBt, или предпочтительно HATU, в условиях разбавления, таких как менее чем 0.1M р-р исходного вещества **ABC** в растворителе, подобном ДМФА или NMP, или смеси растворителей, подобной ДМФА/ДХМ (1:1), в присутствии основания, такого как TEA или DIPEA, при температуре между -20°C и +75°C, предпочтительно при КТ, с получением соответствующего макроцикла **cABC**. В зависимости от природы различных остатков могут потребоваться стадии снятия некоторых оставшихся защитных групп с получением окончательного продукта. Заключительная очистка с помощью препаративной ВЭЖХ на стандартных колонках с обращенной фазой или, при необходимости, с хиральной фазой, дает целевое соединение в виде чистого стереоизомера.

Схема реакций B: В модифицированной версии **Схемы реакций A**, фрагмент **C** может быть введен постадийно, по одной аминокислоте за раз. Промежуточное соединение **AB,** ранее описанное на **Схеме реакций A**, и первую аминокислоту **D-1**, коммерчески доступную или полученную в соответствии с методикой, описанной в литературе, или в экспериментальном разделе ниже, обрабатывают в соответствии с условиями сочетания с образованием пептидной связи, уже описанными выше, с образование соответствующей пептидной связи. Селективное снятие защиты с аминофункции

ABD-1, такое как удаление Fmoc-группы путем обработки пиперидином или диэтиламином, или удаление Cbz-защитной группы путем гидрогенолиза на катализаторе, таком как Pd/C или $Pd(OH)_2/C$, в растворителе, подобном EtOAc, ТГФ или диоксане, или предпочтительно удаление Boc-защитной группы путем обработки 4M HCl в диоксане или ТФУ, дает свободный амин или его аммониевую соль, соответственно, готовый(-ую) к сочетанию со второй аминокислотой **D-2** на подобной стадии сочетания с образованием пептидной связи. Три описанные стадии сочетания/снятия защиты/сочетания дают такое же линейное промежуточное соединение **ABC,** что и ранее описанное на **Схеме реакций A**. Оставшиеся стадии синтеза для получения целевого макроцикла **cABC,** являются такими же, что и описанные выше.

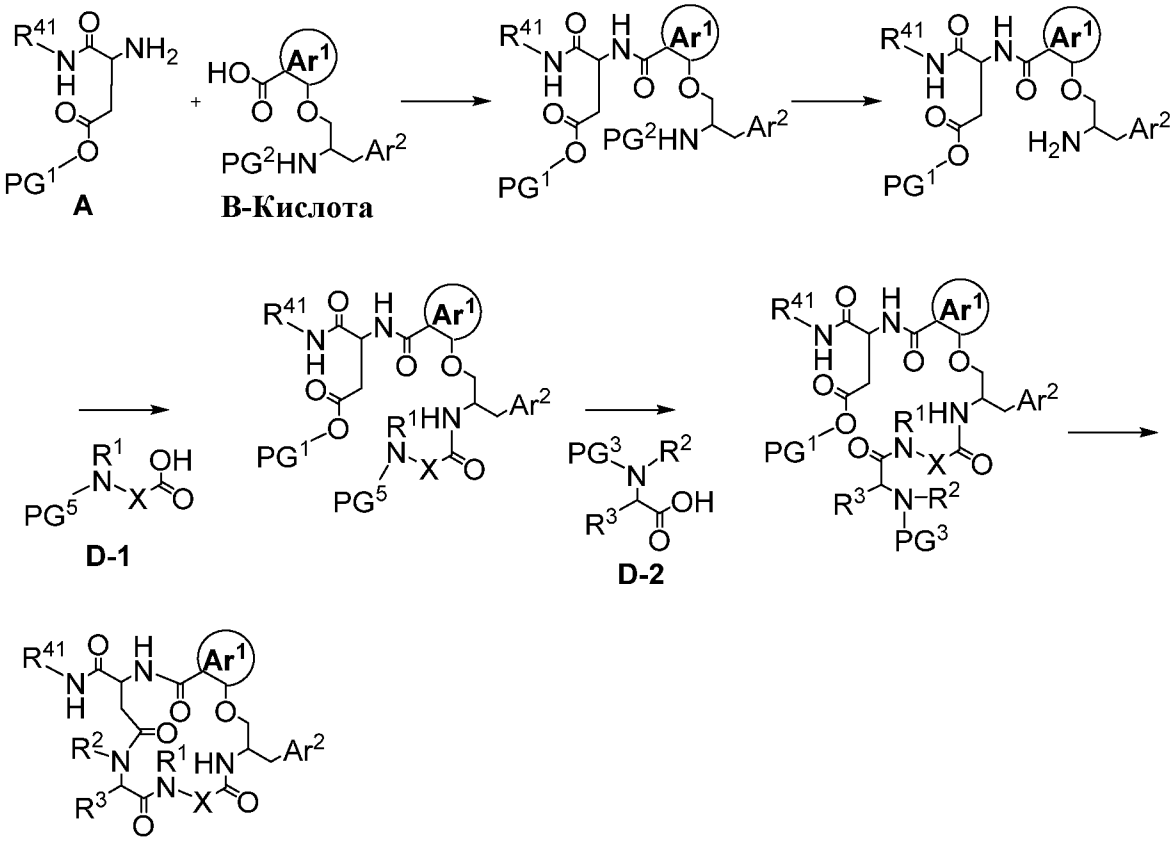


Схема реакций B

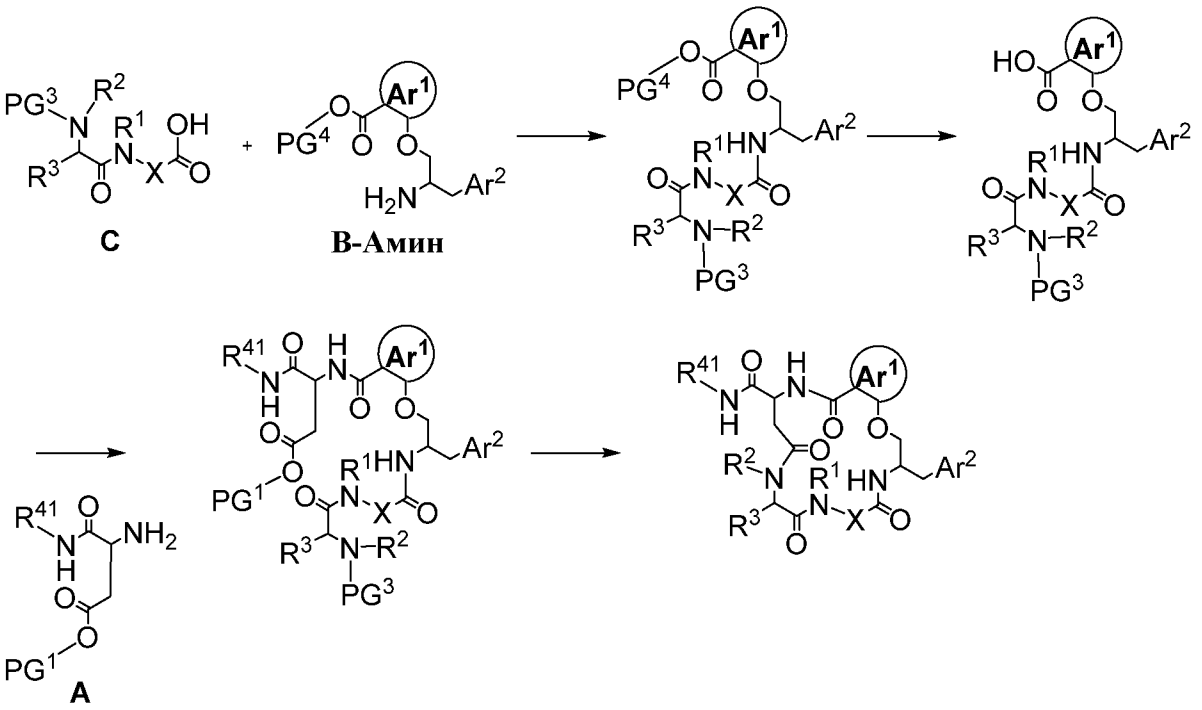


Схема реакций C

Схема реакций C: В альтернативном варианте, последовательность построения линейного промежуточного соединения **ABC** может быть модифицирована. Подходящим образом защищенный структурный блок **C** и амин **B-Амин**, полученные в соответствии с методиками, описанными в литературе или на **Схемах реакций K и J,** соответственно, обрабатывают в соответствии с условиями сочетания с образованием пептидной связи, уже описанными выше, реагентом, таким как HATU, COMU, T3P, PyBop или EDCI/HOBt, в растворителе, подобном ТГФ, ДМФА или NMP, в присутствии основания, такого как TEA или DIPEA, при температуре между -20°C и +75°C, предпочтительно при КТ. Снятие защиты с кислотной функции промежуточного соединения **BC**, т.е. удаление PG4, выполняют в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники, например, путем обработки NaOH или LiOH в водном метаноле при температуре в диапазоне от 0°C до 50°C в случае сложных метиловых или этиловых эфиров, или, предпочтительно, путем гидрогенолиза на катализаторе, таком как Pd/C или $Pd(OH)_2/C$, в растворителе, подобном EtOAc, ТГФ или диоксане, в случае сложных бензиловых эфиров. Незащищенное промежуточное соединение **BC-Кислота** затем подвергают реакции с подходящим образом защищенным аминным структурным блоком **A**, полученным в соответствии с методиками,

описанными в литературе или на **Схеме реакций I,** в соответствии с условиями сочетания с образованием пептидной связи, же описанными ранее. Затем можно снять защиту с полученного в результате линейного соединения **ABC** и провести циклизацию с получением конечного продукта **cABC,** как описано на **Схеме реакций A**.

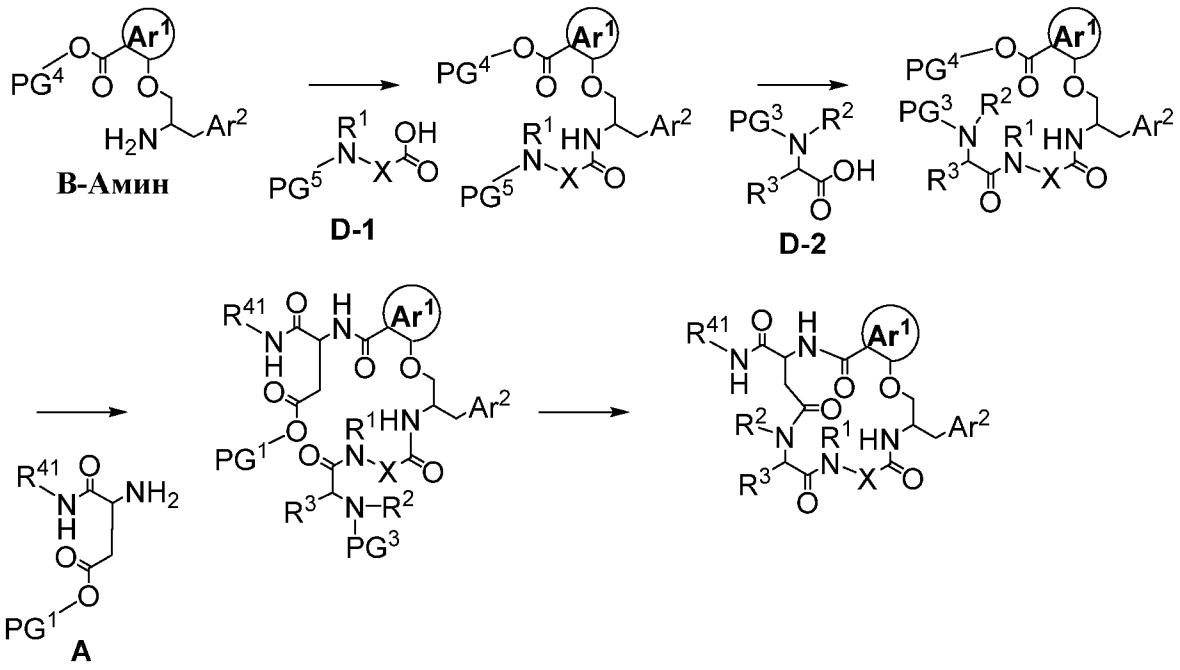


Схема реакций D

Схема реакций D: Как и в случае перехода от **Схемы реакций A** к **Схеме реакций B**, фрагмент **C** на **Схеме реакций C** может быть введен подобным образом постадийно, по одной аминокислоте за раз. Подходящим образом защищенную кислоту **D-1** и амин **B-Амин**, полученные в соответствии с методиками, описанными в литературе или в экспериментальной части, или на **Схеме реакций J**, обрабатывают в соответствии с условиями сочетания с образованием пептидной связи, уже описанными выше. Селективное снятие защиты с аминофункции **BD-1**, т.е. удаление PG5, такое как удаление Cbz-защитной группы в кислых условиях или, что более предпочтительно, удаление Boc-защитной группы путем обработки 4M HCl в диоксане или предпочтительно ТФУ, дает соответствующую аммониевую соль без удаления ортогональной защитной группы PG4. Полученный в результате промежуточный амин затем можно сочетать со второй аминокислотой **D-2** на подобной стадии сочетания с образованием пептидной связи. Три описанных стадии сочетание/снятие защиты/сочетание дают такое же защищенное промежуточное соединение **BC**,

что и ранее описанное на **Схеме реакций C,** и на этой стадии можно выполнить остальную часть синтеза в соответствии с приведенным выше описанием.

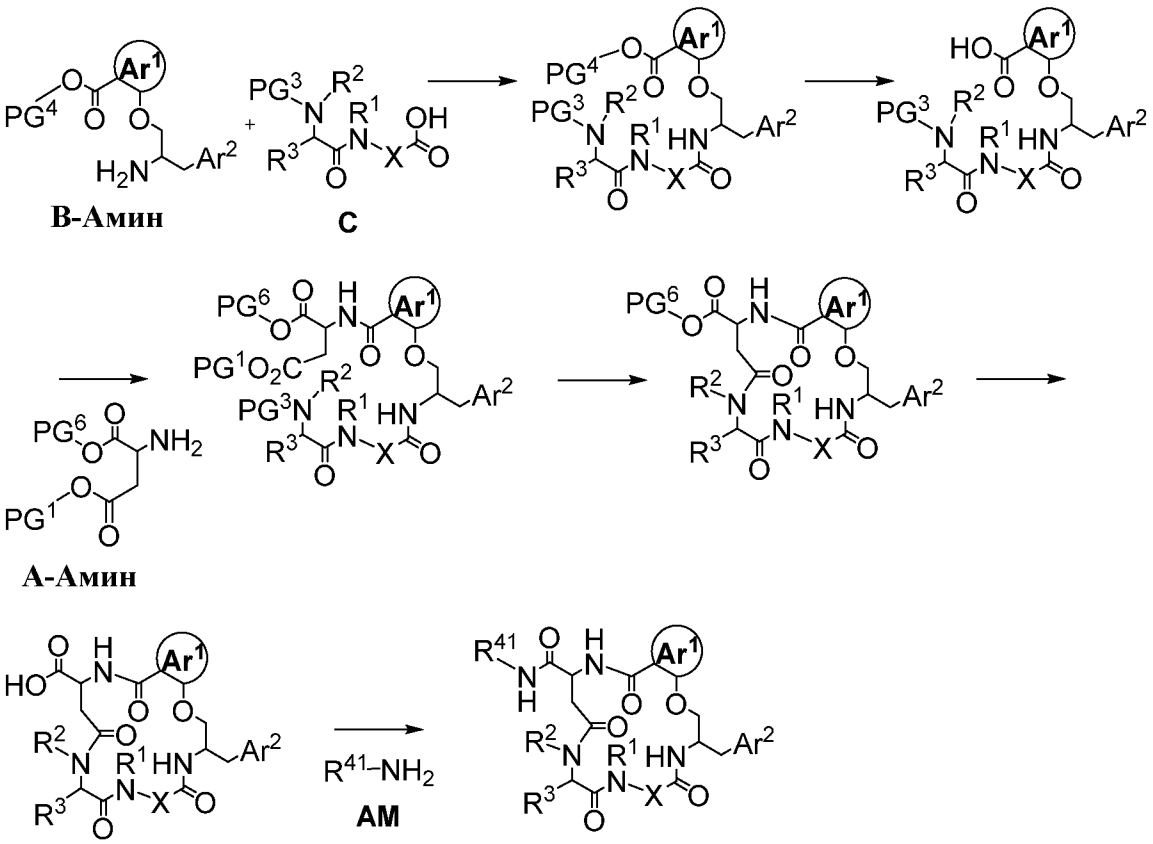


Схема реакций E

Схема реакций E: В другом варианте **Схемы реакций C**, структурный блок **A-Амин** дважды защищают подходящими ортогональными защитными группами на 2-х функциях карбоновой кислоты, такими как сложный α-бензиловый эфир или сложный α-метиловый эфир в присутствии сложного β-*трет*-бутилового эфира. Следуя последовательности, описанный на **Схеме реакций C,** получают соответствующее линейное промежуточное соединение **ABC**. Выполнение двойного снятия защиты - с боковой цепи аспарагиновой кислоты и Boc-амина с использованием ТФУ, и последующей циклизации по методу, уже описанному ранее, дает циклизованное промежуточное соединение **cABC**, все еще защищенное на **A**. Снятие защиты с функции карбоновой кислоты скелета аспарагиновой кислоты, т.е. удаление PG6, можно осуществить путем обработки посредством NaOH или LiOH в смеси метанол/вода при температуре в диапазоне от 0°C до 50°C в случае сложных метиловых или этиловых эфиров или, предпочтительно, путем гидрогенолиза сложного бензилового эфира на катализаторе, таком как Pd/C или $Pd(OH)_2/C$, в растворителе, подобном EtOAc,

ТГФ или диоксан. Незащищенное промежуточное соединение **cABC-Кислота** затем сочетают в соответствии с условиями сочетания с образованием пептидной связи, уже описанными выше, с амином **AM**, либо коммерчески доступным, либо полученным в соответствии с методикой, описанной в литературе или в экспериментальном разделе, с получением целевого соединения. Эта стратегия особенно эффективна для получения библиотек для исследования фрагмента **AM**.

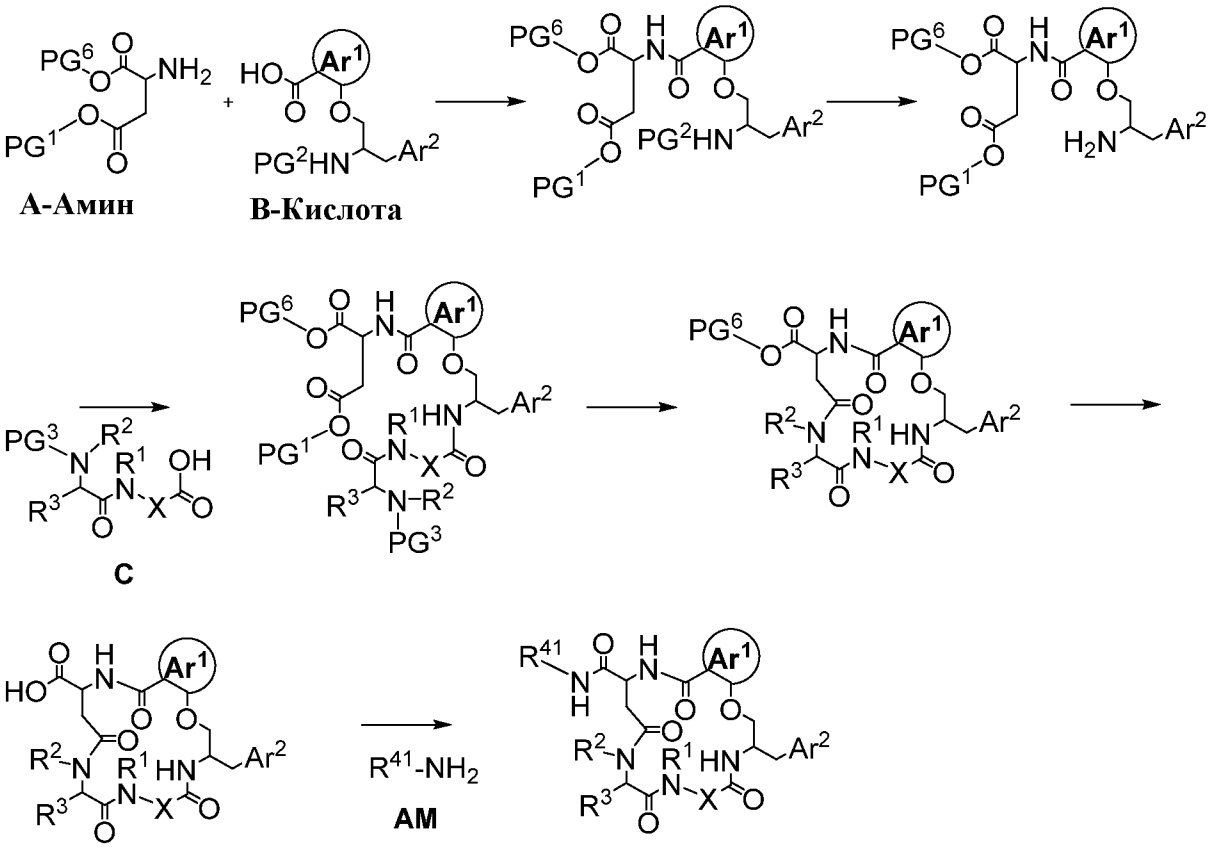


Схема реакций F

Схема реакций F: Стратегию, описанную на **Схеме реакций E**, с постадийным введением фрагмента **A**, можно применять в иной последовательности с получением такого же промежуточного соединения **cABC-Кислота**, как показано на **Схеме реакций F**. Защищенный **A-Амин**, дважды защищенный подходящими ортогональными защитными группами на 2-х функциях карбоновой кислоты, такими как сложный α-бензиловый эфир или сложный α-метиловый эфир в присутствии сложного β-аллилового эфира, можно сочетать с целевыми структурными блоками **B-Кислота** и **C** в той же последовательности, как описано на **Схема реакций A,** с получением соответствующего линейного промежуточного соединения **ABC**.

Последовательное снятие защиты - аминозащитной группы PG3 с использованием ТФУ в случае Boc-защитной группы с последующим удалением защитной группы PG1 на боковой цепи аспарагиновой кислоты путем обработки 1,3-диметилбарбитуровой кислотой и $Pd(PPh_3)_4$ в растворителе, подобном ДХМ, в случае защитной аллильной группы, позволяет выполнить только циклизацию, уже описанную выше, с получением промежуточного соединения **cABC**, все еще защищенного на **A,** как уже описано на **Схеме реакций E.** Оставшиеся стадии синтеза для получения целевого макроцикла **cABC** являются такими же, как уже описанные выше.

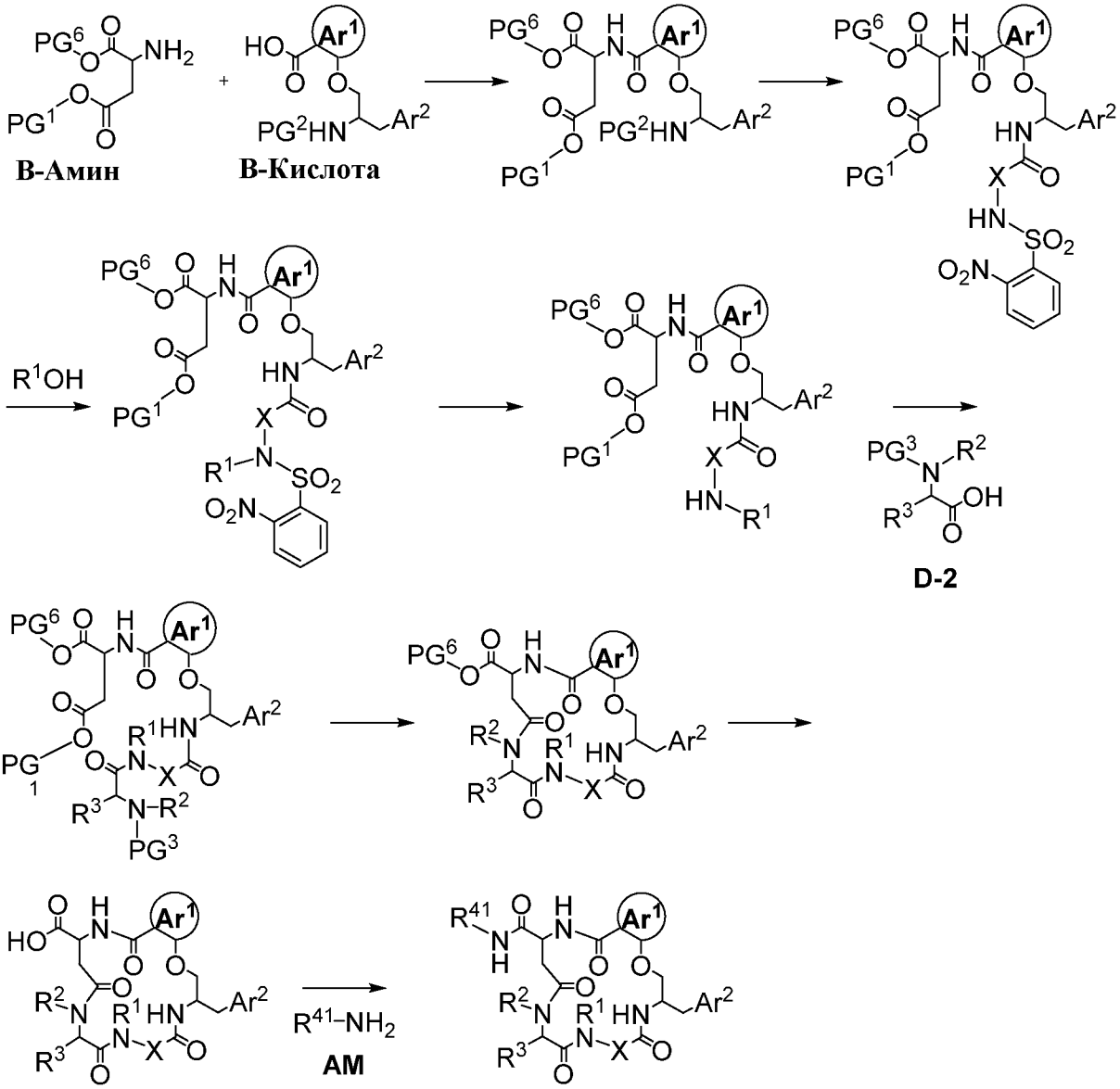


Схема реакций G

Схема реакций G: В варианте **Схемы реакций F** и при близком сходстве со **Схемами реакций B** и **D**, фрагмент **C** может быть введен постадийно, по

одной аминокислоте за раз. Более того, аминокислоту **D-1** саму можно синтезировать постадийно, путем введения целевой боковой цепи R1 в уже собранный предшественник **ABD1**. Незащищенное по аминогруппе промежуточное соединение **AB,** уже описанное на **Схеме реакций F,** можно сочетать с незамещенным аминокислотным предшественником **D-1,** таким как NH-Boc или, предпочтительно, NH-нозиламинокислота в соответствии с уже описанными условиями сочетания с образованием пептидной связи. Затем NH-нозильную функцию можно либо алкилировать путем обработки целевым алкилгалогенидом, таким как бромид или, предпочтительно, йодид, в присутствии основания, такого как K_2CO_3, или, предпочтительно, целевым спиртом по реакции Мицунобу, проводимой в соответствии со стандартными условиями, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, путем обработки посредством DEAD или DIAD фосфиновым лигандом, подобным трифенилфосфину, при температуре в диапазоне от -80°C до 60°C в растворителе, таком как ТГФ или диоксан. Нозильную активирующую/защитную группу затем можно удалить стандартной обработкой тиофенолом в присутствии основания, такого как K_2CO_3, в растворителе, подобном ДМФА, с получением соответствующего незащищенного промежуточного соединения. Аминокислоту **D-2** можно сочетать с этим промежуточным соединением в соответствии с условиями, показанными на **Схеме реакций B**. Три описанных стадии сочетание/снятие защиты/сочетание дают такое же незащищенное линейной промежуточное соединение **ABC,** что и ранее описанное на **Схеме реакций F**. Оставшиеся стадии синтеза для получения целевого макроцикла **cABC** являются такими же, как уже описанные выше.

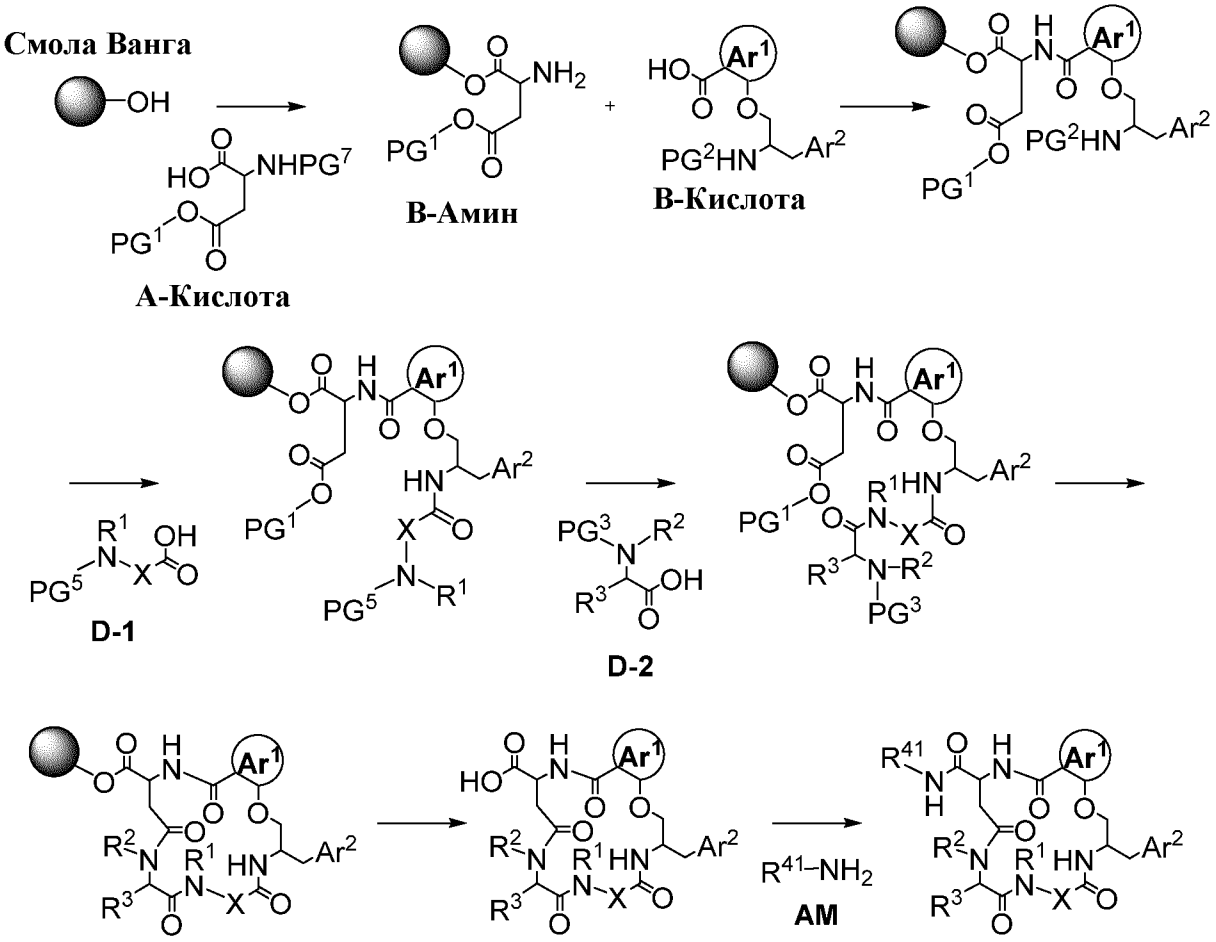


Схема реакций H

Схема реакций H: В дальнейшей варианте **Схемы реакций F**, защитная группа α-карбоновой кислоты структурного блока **A-Амин** может быть твердой фазой, такой как связанная с полимером подложка, что позволяет осуществить постадийный твердофазный пептидный синтез циклизованного предшественника макроцикла в соответствии со стандартными методиками, хорошо известными специалистам в области синтеза пептидов на полимерной подложке. Например, аминокислота **A-Кислота**, соответствующим образом ортогонально защищенная по аминной функции, например, с помощью Fmoc-защитной группы, и по функции β-карбоновой кислоты, например, с помощью сложного аллилового эфира, может быть нанесена на смолу Ванга путем обработки HOBt и DMAP и сочетающим реагентом, таким как DCC или DIC, в смеси растворителей, такой как ДХМ/ДМФА, обеспечивающей подходящее набухание полимерных шариков. Последующее выполнение последовательности операций, включающей снятие защиты – Fmoc-защитной группы с последующим сочетанием с образованием пептидной связи в стандартных условиях синтеза пептидов на полимерной

подложке позволяет постадийно вводить различные структурные блоки, **B-Кислоту**, **D1** и, в заключение, подходящим образом защищенный **D2**, подобный, например, alloc-защищенному **D2**, и дает линейный пептид **ABC** на полимерной подложке**,** аналогичный пептиду, описанному на **Схеме реакций F**. Двойное снятие защиты - сложного аллилового эфира и N-alloc защитных групп можно выполнить путем обработки палладиевым катализатором, возможно в присутствии 1,3-диметилбарбитуровой кислоты, с получением линейного пептида, все еще расположенного на подложке. Циклизацию в стандартных условиях сочетания с образованием пептидной связи можно осуществить в данном случае без риска образования олигомера. Макроцикл **cABC-Кислота,** уже описанный на **Схеме реакций F,** затем можно высвободить из полимерной подложки путем кислотной обработки, такой как смесь ТФУ/H_2O (95/5). Высвободившуюся **cABC-Кислоту** затем можно подвергнуть сочетанию с подходящим **AM** амином, используя описанные выше условия сочетания с получением целевого соединения.

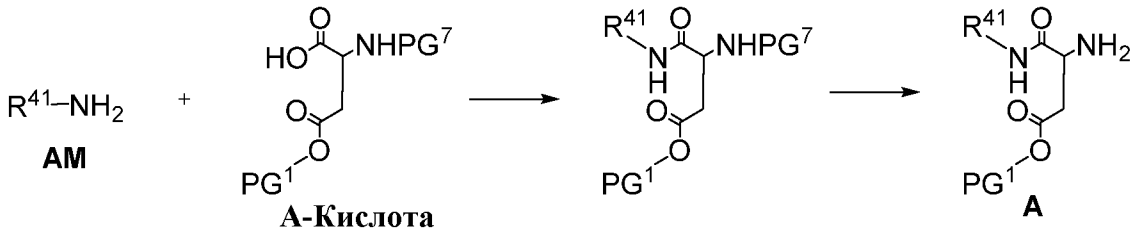


Схема реакций I

Структурные блоки **A** либо коммерчески доступны, либо их получают, как описано в литературе, либо их можно получить, как показано на **Схеме реакций I**. Соответствующим образом ортогонально защищенную **A-Кислоту**, такую как β-*трет*-бутиловый сложный эфир N-Fmoc или сложный β-аллиловый эфир N-Boc аспарагиновой кислоты, сочетают с целевым **AM** амином в соответствии со стандартными условиями сочетанием с образованием пептидной связи путем обработки COMU или T3P, HATU, PyBop или другим сочетающим реагентом для образования пептидной связи, в растворителе, подобном ТГФ, ДМФА или NMP, в присутствии основания, такого как TEA или DIPEA, при температуре между -20°C и +75°C, предпочтительно при КТ. Затем с полученного в результате промежуточного соединения можно селективно снять защиту с аминофункции без удаления β-сложноэфирной защитной группы PG1 в стандартных условиях, обычных для области химии защитных групп. Специфическая обработка

пиперидином или диэтиламином для удаления N-Fmoc в присутствии β-*трет*-бутилового сложного эфира, или ТФУ или 4М HCl в диоксане для удаления N-Boc в присутствии сложного β-аллилового эфира позволяет получить целевой структурный блок **A,** в виде его свободного основания или его аммониевой соли, соответственно.

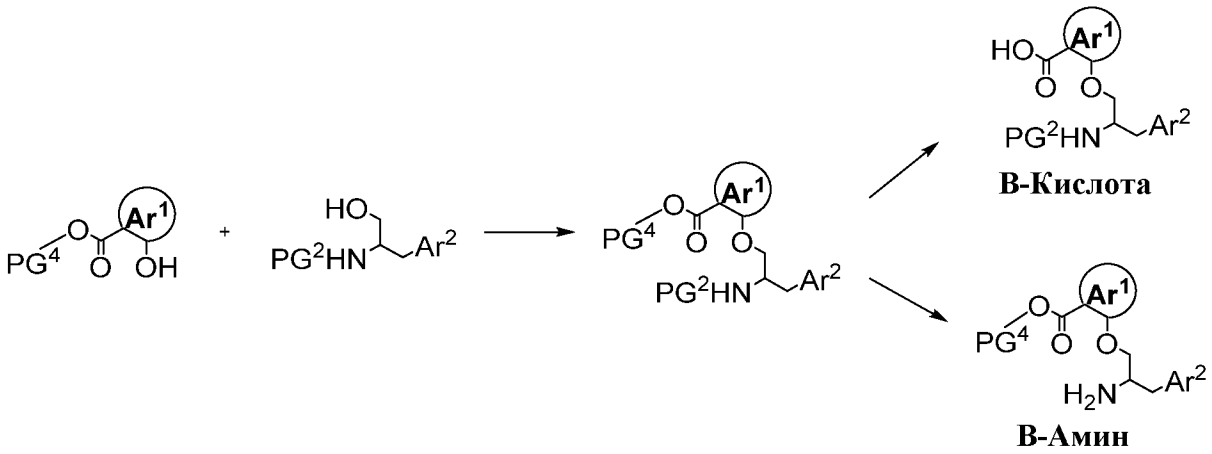


Схема реакций J

Структурные блоки **B**, **B-Кислота** или **B-Амин** либо получают, как описано в литературе, либо их можно получить, как показано на **Схеме реакций J**. Подходящее производное салициловой кислоты, защищенное в виде сложного эфира по функции карбоновой кислоты, такого как сложный метиловый, этиловый или бензиловый эфир, либо коммерчески доступно, либо его получают, как описано в литературе, либо его можно получить, как описано в экспериментальном разделе. Подобным образом, аминоспирт, защищенный по аминной функции с помощью Boc или Cbz групп, является либо коммерчески доступным, либо его легко получить из соответствующей аминокислоты, как описано в литературе, либо его также можно получить, как описано в экспериментальном разделе. Спиртовую функцию аминоспирта можно активировать при обработке метансульфонилхлоридом или толуолсульфонилхлоридом, или подобным активирующим реагентом, в присутствии основания, такого как DIPEA или TEA, и подвергнуть реакции с фенольной функцией производного сложного эфира салициловой кислоты в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, с получением дважды защищенного структурного блока **B**. Альтернативно, два структурных блока можно подвергнуть реакции вместе в соответствии с методикой Мицунобу, путем обработки фосфиновым лигандом, подобным трифенилфосфину, и реагентами

DEAD или DIAD, в растворителе, таком как ТГФ или диоксан, при температуре в диапазоне от -20°C до 60°C. Затем с кислотной или аминной функции полученного в результате ортогонально защищенного промежуточного соединения можно селективно снять защиту с получением соответствующих структурных блоков **B-Кислота** или **B-Амин,** соответственно. Например, омыление сложного метилового эфира водн. р-ром NaOH или LiOH, или гидрогенолиз сложного бензилового эфира на палладиевом катализаторе, таком как Pd или $Pd(OH)_2$ на активированном угле, позволяет получить соответствующую **B-Кислоту**. Альтернативно, снятие Boc-защиты путем обработки ТФУ или гидрогенолиза Cbz-защищенного амина в случае сложного метилового эфира приводит к соответствующему **B-Амину**.

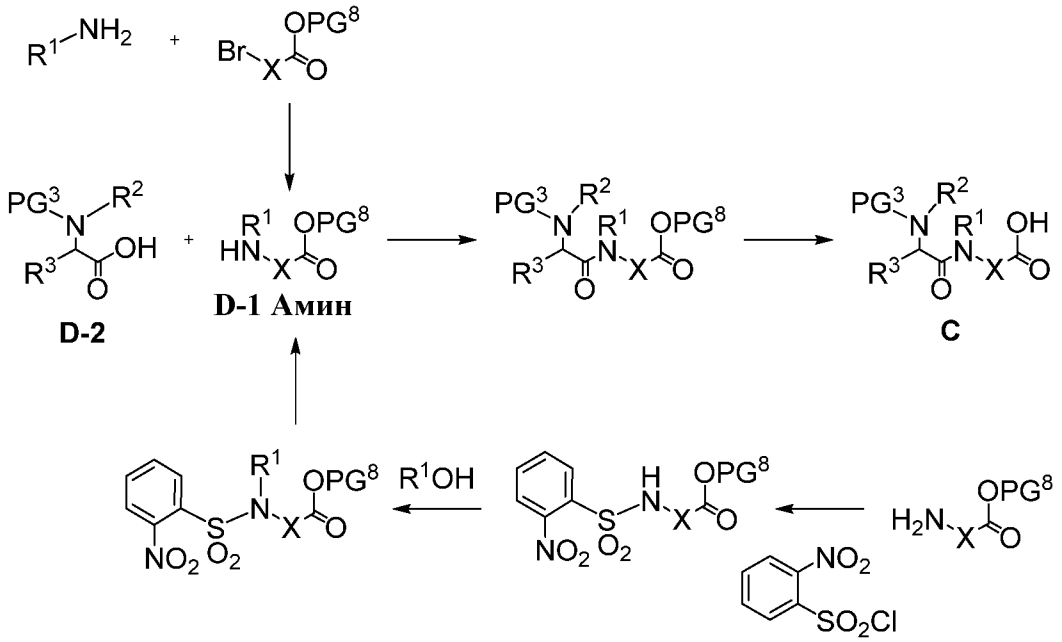


Схема реакций K

Структурные блоки **C** можно получить, как показано на **Схеме реакций K,** из ключевого промежуточного соединения **D-1 Амин.** Промежуточное соединение **D-1** либо коммерчески доступно, либо его получают, как описано в литературе, либо его можно получить как показано на этой схеме. Подходящим образом PG8-защищенное производное сложного эфира бромуксусной кислоты, такое как сложный метиловый, этиловый или бензиловый эфир, можно подвергнуть реакции с подходящим амином R^1NH_2, в растворителе, подобном MeCN, ацетону или ДМФА, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 или DIPEA, при температуре в диапазоне от КТ до 80°C с получением амина **D-1**. Альтернативно, подходящим образом PG8-защищенное производное сложного

эфира аминокислоты, такое как сложный метиловый, этиловый или бензиловый эфир, можно подвергнуть реакции с нитросульфонилбензолхлоридом в присутствии каталитического количества DMAP, в растворителе, таком как ДХМ или ТГФ, с получением соответствующего N-нозил защищенного амина. Алкилирование сульфонамидного азота затем можно осуществить по методике Мицунобу, как уже описано выше, т.е. по реакции в присутствии целевого спирта R^1OH с фосфиновым лигандом, подобным трифенилфосфину, и реагентами DEAD или DIAD, в растворителе, таком как ТГФ или диоксан, при температуре в диапазоне от 0°C до 80°C. Последующее отщепление нозильной группы можно выполнить путем обработки тиофенолом в присутствии основания, такого как K_2CO_3, в растворителе, подобном ДМФА или ДХМ, с получением аминного структурного блока **D-1**. Сочетание с коммерчески доступной или полученной, как описано в литературе, аминокислотой **D-2** можно выполнить в соответствии со стандартной методикой сочетания с образованием пептидной связи, как описано выше. Снятие сложноэфирной защиты затем можно осуществить путем обработки водн. р-ром NaOH или LiOH в случае сложного метилового или этилового эфира, или путем гидрогенолиза сложного бензилового эфира на палладиевом катализаторе, таком как Pd или $Pd(OH)_2$ на активированном угле, с получением целевого структурного блока **C**.

Следующие примеры приведены для иллюстрации изобретения. Эти примеры являются исключительно иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Экспериментальная часть

I. Химия

Все температуры указаны в °C. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, как они были получены, без дополнительной очистки. Если не указано иное, все реакции проводили в высушенной в сушильном шкафу стеклянной посуде в атмосфере азота. Соединения очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле или с помощью препаративной ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении, характеризовали данными ЖХ-МС (время удержания t_R приведено в мин; молекулярная масса, полученная из масс-спектра, приведена в г/моль), используя условия, перечисленные ниже. В случаях, когда соединения настоящего изобретения наблюдаются в виде смеси

конформационных изомеров, что особенно заметно по их ЖХ-МС спектрам, приведено время удержания наиболее распространенного конформера.

Оборудование для аналитической ЖХ-МС:

ВЭЖХ насос: Бинарный градиентный насос, Agilent G4220A или эквивалентный

Автодозатор: Gilson LH215 (с инжектором Gilson 845z) или эквивалентный

Колоночное отделение: Dionex TCC-3000RS или эквивалентное

Дегазатор: Dionex SRD-3200 или эквивалентный

Подпиточный насос: Dionex HPG-3200SD или эквивалентный

ДМД: Agilent G4212A или эквивалентный

МС-детектор: Одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQPlus или эквивалентный

ИДСР: Sedere SEDEX 90 или эквивалентный

ЖХ-МС с кислыми условиями

Метод A: Колонка: Zorbax SB-aq (3.5 мкм, 4.6 x 50 мм). Условия: MeCN [элюент A]; вода + 0.04% ТФУ [элюент B]. Градиент: 95% B → 5% B за 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод B: Колонка: Zorbax RRHD SB-aq (1.8 мкм, 2.1 x 50 мм). Условия: MeCN [элюент A]; вода + 0.04% ТФУ [элюент B]. Градиент: 95% B → 5% B за 2.0 мин (поток: 0.8 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод C: Колонка: Waters XBridge C18 (5 мкм, 4.6 x 30 мм). Условия: MeCN [элюент A]; вода + 0.04% ТФУ [элюент B]. Градиент: 95% B → 5% B за 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод D: Колонка: Waters BEH C18 (2.1 x 50 мм, 2.5 мкм). Условия: MeCN [элюент A]; вода + 0.04% ТФУ [элюент B]. Градиент: 95% B → 5% B за 2.0 мин (поток: 0.8 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод E: Колонка: Waters XBridge C18 (2.5 мкм, 4.6 x 30 мм). Условия: MeCN [элюент A]; вода + 0.04% ТФУ [элюент B]. Градиент: 95% B → 5% B за 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод F: Колонка: Waters XSelect CSH C18 (3.5 мкм, 2.1 x 30 мм). Условия: MeCN + 0.1% муравьиной кислоты [элюент A]; вода + 0.1% муравьиной кислоты [элюент B]. Градиент: 95% B → 2% B за 1.6 мин (поток 1 мл/мин), Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод G: Колонка: Waters Atlantis T3 (3.0 мкм, 2.1 x 50 мм). Условия: MeCN + 0.1% муравьиной кислоты [элюент A]; вода + 0.1% муравьиной кислоты [элюент B]. Градиент: 95% B → 2% B за 5 мин (поток 0.8 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод H: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector или Xevo TQD, или SYNAPT G2 MS, ДМД: Acquity UPLC PDA Detector, ИДСР: Acquity UPLC ELSD. Колонка ACQUITY UPLC CSH C18 1.7 мкм 2.1x50 мм от Waters, термостатированная в Acquity UPLC Column Manager при 60°C. Элюенты: A: H_2O + 0.05% муравьиной кислоты; B: MeCN + 0.045% муравьиной кислоты. Метод: Градиент: 2% B → 98% B за 2.0 мин. Поток: 1.0 мл/мин. Детектирование: УФ 214 нм и ИДСР, и МС, t_R приведено в мин.

ЖХ-МС с основными условиями

Метод I: Колонка: Waters BEH C18 (2.5 мкм, 2.1 x 50 мм). Условия: вода/NH_3 [c(NH_3) = 13 ммоль/л] [элюент A]; MeCN [элюент B]. Градиент: 5% B → 95% B за 2 мин (поток 0.8 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод J: Колонка: Waters XSelect CSH C18 (3.5 мкм, 2.1 x 30 мм). Условия: 95% MeCN + 5% воды/NH_4HCO_3 [c(NH_4HCO_3) = 10 ммоль/л] [элюент A]; вода/NH_4HCO_3 [c(NH_4HCO_3) = 10 ммоль/л] [элюент B]. Градиент: 95% B → 2% B за 1.6 мин (поток 1 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

ГХ-МС

Agilent 6890N / Колонка: RXi-5MS 20 м, ID 180 мкм, df 0.18 мкм; Скорость: 50 см/с, газ-носитель: He; 100°C → 250°C за 4.5 мин; Детектирование: МС.

Оборудование для препаративной ВЭЖХ:

ВЭЖХ насос: Gilson 333/334, оснащенный Gilson LH215, Дегазатор: Dionex SRD-3200, Подпиточный насос: Dionex ISO-3100A, ДМД детектор: Dionex DAD-3000, МС детектор: одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQ Plus, Разделитель потока: MRA100-000, ИДСР: Polymer Laboratories PL-ELS1000

Препаративная ВЭЖХ с основными условиями

Колонка: Waters XBridge (10 мкм, 75 x 30 мм). Условия: MeCN [элюент A]; вода + 0.5% NH_4OH (25% водн.) [элюент B]; Градиент: см. **Преп. ВЭЖХ, Таблица 1** (поток: 75 мл/мин), исходное процентное содержание Элюента A (x) определяют в зависимости от полярности соединения, подвергаемого очистке. Детектирование: УФ/Видим. + МС

Преп. ВЭЖХ, Таблица 1

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Элюент A (%)	x	x	95	95	x	x
Элюент B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Препаративная ВЭЖХ с кислыми условиями

Колонка: Waters Atlantis T3 (10 мкм, 75 x 30 мм). Условия: MeCN [элюент A]; вода + 0.5% HCO_2H [элюент B]; Градиент: см. **Преп. ВЭЖХ, Таблица 2** (поток: 75 мл/мин), исходное процентное содержание Элюент A (x) определяют в зависимости от полярности соединения, подвергаемого очистке. Детектирование: УФ/Видим. + МС

Преп. ВЭЖХ, Таблица 2

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Элюент A (%)	x	x	95	95	x	x
Элюент B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Препаративная ВЭЖХ для операций хирального разделения

В большинстве случаев, целевые диастереоизомеры можно выделить или очистить с помощью стандартной ВЭЖХ в препаративном масштабе в соответствии со стандартными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники. В некоторых случаях, для разделения сложных смесей диастереоизомеров целесообразно использовать хиральную хроматографическую колонку. Наилучших результатов достигают при использовании колонок с хиральной неподвижной фазой, таких как колонки Chiralpak IA, IB или IC, на основе хиральной фазы из иммобилизированной амилозы или целлюлозы, с изократическим элюентом на основе смеси MeCN с EtOH или MeOH в соотношении в диапазоне от 9:1 до 1:9. Для того, чтобы компенсировать присутствие ионизируемых функциональных групп в соединении, подвергающемся очистки, к смеси растворителей можно добавлять модификаторы, такие как 0.1% диэтиламина для основных производных или 0.1% муравьиной кислоты для кислых производных. В некоторых случаях используют сверхкритическую флюидную хроматографию, используя те же колонки с хиральной неподвижной фазой, что и описанные выше, с

изократическими элюентами, состоящими из 50% - 90% диоксида углерода в сверхкритическом состоянии вместе с EtOH, MeOH или 1:1 смесью EtOH:MeCN. Детектирование: УФ/Видим.

Сокращения **(в контексте настоящего документа выше или ниже):**

AcOH	уксусная кислота
Ac_2O	ангидрид уксусной кислоты
Alloc	аллилоксикарбонил
безв.	безводный
водн.	водный
атм.	атмосфера
BnBr	бензилбромид
Boc	*трет*-бутоксикарбонил
Boc_2O	ди-*трет*-бутилдикарбонат
BOP	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)-трис(диметиламино)-фосфония
BuLi	*н*-бутиллитий
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
CD_3I	йодметан-d3
$CHCl_3$	хлороформ
COMU	гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден-аминоокси)диметиламиноморфолинокарбения
$Cu(OAc)_2$	ацетат меди(II)
д	дни
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	*N,N'*-дициклогексилкарбодиимид
DCE	1,2-дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIBAL/DIBAL-H	диизобутилалюминийгидрид
DIC	*N,N'*-диизопропилкарбодиимид
DIPEA	диизопропилэтиламин, основание Хюнига

DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
Et	этил
Et_2O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
упаренный	упаренный в вакууме
Прим.	пример
ФХ	флэш-хроматография на силикагеле
FDPP	пентафторфенилдифенилфосфинат
Fmoc	9-флуоренилметоксикарбонил
ч	час(-ы)
HATU	гексафторфосфат 3-оксида (1-[бис(диметил-амино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния
гепт.	гептан(-ы)
гекс.	гексан(-ы)
HOBT	1-гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ВВ	условия высокого вакуума
^{i}Bu	изобутил
^{i}Pr	изопропил
iPrOH	изопропиловый спирт
^{i}PrOAc	изопропилацетат
KO^{t}Bu	*трет*-бутоксид калия
LAH	алюмогидрид лития
ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
лит.	литература
М	моль/л
*m*CPBA	*м*-хлорпероксибензойная кислота

Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeI	йодметан
кислота Мельдрума	2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион
MeOH	метанол
мл	миллилитр
мин	минута(-ы)
смесь	смесь, масса
MOM	метоксиметил
MB	микроволновая печь
$NaBH(OAc)_3$	триацетоксиборогидрид натрия
NCS	N-хлорсукцинимид
NMP	N-метил-2-пирролидон
nosyl	4-нитробензолсульфонил
^{n}Pr	*н*-пропил
OAc	ацетат
орг.	органический
$Pd(^{t}Bu_3P)_2$	бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0)
$Pd(OAc)_2$	ацетат палладия(II)
Pd/C	палладий на активированном угле
$Pd(OH)_2/C$	гидроксид палладия на активированном угле (катализатор Перлмана)
$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
$PdCl_2(PPh_3)_2$	дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладий(II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot$ДХМ	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном
$Pd(PPh_3)_4$	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	фенил
PhMe	толуол
PPh_3	трифенилфосфин
преп.	препаративный
PTFE	политетрафторэтилен

PyBOP	гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)-трипирролидинофосфония
PyClop	гексафторфосфат хлортрипирролидинофосфония
рац.	рацемический
РС	реакционная смесь
соль Рошеля	тартрат натрия-калия
КТ	комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
с	секунда(-ы)
насыщ.	насыщенный
Selectfluor	бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана
SM	исходное вещество
р-р	раствор
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMSCl	*трет*-бутилдиметилсилилхлорид
TBME	*трет*-бутилметиловый эфир
*t*Bu	*трет*-бутил = третичный бутил
TEA	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонил
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMEDA	N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин
TMS	триметилсилил
тозил	*п*-толуолсульфонил
T_3P	ангидрид *н*-пропилфосфоновой кислоты
t_R	время удержания
трифлат	трифторметансульфонат
*p*TsOH	*п*-толуолсульфоновая кислота
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPhos	2-дициклогексилфосфин-2′,4′,6′-триизопропилбифенил

А-Получение предшественников и промежуточных соединений

Амины:

Коммерчески доступные амины приведены в Таблице АМ-1.

Таблица АМ-1

Амин	Название
АМ-1.1	3,4-Метилендиоксифенэтиламин.HCl
АМ-1.2	2-(1,3-Дигидроизобензофуран-5-ил)-этиламин
АМ-1.3	2-(1,3-Бензоксазол-2-ил)этанамин.HCl
АМ-1.4	3-Метоксифенэтиламин
АМ-1.5	4-Метоксифенэтиламин
АМ-1.6	Фенэтиламин
АМ-1.7	3,5-Диметоксифенэтиламин
АМ-1.8	2-(*n*-Толил)этиламин
АМ-1.9	3-Метилфенэтиламин
АМ-1.10	4-Этилфенэтиламин
АМ-1.11	2-(4-*трет*-Бутилфенил)этиламин
АМ-1.12	4-Бромфенэтиламин
АМ-1.13	2-Фторфенэтиламин
АМ-1.14	2-(3-Хлорфенил)этиламин
АМ-1.15	3-Бромфенэтиламин
АМ-1.16	3,4-Диметилфенэтиламин
АМ-1.17	2,4-Диметилфенэтиламин
АМ-1.18	2-Метилфенэтиламин
АМ-1.19	2,3-Диметоксифенэтиламин
АМ-1.20	3-Фторфенэтиламин
АМ-1.21	4-Фторфенэтиламин
АМ-1.22	2-(2,6-Дифторфенил)этан-1-амин
АМ-1.23	2-(3-Фенил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-этиламин.HCl
АМ-1.24	[2-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]амин.HCl
АМ-1.25	[2-(5-Этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]амин.HCl
АМ-1.26	2-(5-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.27	2-(5-Метил-1,2-оксазол-4-ил)этан-1-амин.HCl

АМ-1.28	2-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)этанамин
АМ-1.29	2-(5-*трет*-Бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этанамин.HCl
АМ-1.30	2-(5-*трет*-Бутил-1,2-оксазол-3-ил)этан-1-амин
АМ-1.31	2-(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.32	2-(1,2-Тиазол-5-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.33	2-(5-Циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)этан-1-амин
АМ-1.34	2-(3,5-Дифторфенил)этан-1-амин
АМ-1.35	2-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.36	[2-(5-Циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]амин.HCl
АМ-1.37	2-(1,4-Диметил-1*H*-пиразол-3-ил)этан-1-амин
АМ-1.38	2,2-Дифтор-2-фенилэтанамин.HCl
АМ-1.39	2-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-этиламин.HCl
АМ-1.40	2-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.41	2-[4-(Дифторметокси)фенил]этан-1-амин
АМ-1.42	2-Пиразин-2-илэтиламин
АМ-1.43	2-Пиримидин-4-илэтиламин.HCl
АМ-1.44	2-(Пиримидин-5-ил)этан-1-амин.2HCl
АМ-1.45	3-(Дифторметокси)пропан-1-амин
АМ-1.46	1-(2-Аминоэтокси)-2-метоксиэтан
АМ-1.47	2-(4-Метил-1,3-тиазол-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.48	2-(5-Метил-1,3-тиазол-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.49	2-{4*H*,5*H*,6*H*-Циклопента[d][1,3]тиазол-2-ил}этан-1-амин
АМ-1.50	2-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.51	8-Метокси-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-3-амин
АМ-1.52	2-(3-Метоксифенокси)этанамин
АМ-1.53	2-(4-Метоксифенокси)этанамин
АМ-1.54	4-(2-Аминоэтил)бензонитрил.HCl
АМ-1.55	2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)этанамин
АМ-1.56	2-(2-Изопропил-1,3-тиазол-4-ил)этанамин.HCl
АМ-1.57	2-(3-(Дифторметокси)фенил)этан-1-амин
АМ-1.58	2-(3-Этоксифенил)этан-1-амин
АМ-1.59	рац-2-(5,5-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.60	4-(2-Аминоэтил)-N,N-диметиланилин

АМ-1.61	2-(Тиофен-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.62	2-(5-Метоксипиридин-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.63	2-(Фуран-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.64	рац-2-(Тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.65	3-Метоксипропан-1-амин
АМ-1.66	2-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-амин
АМ-1.67	рац-2-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.68	5-Метоксипентан-1-амин
АМ-1.69	2-(4-(1*H*-Пиразол-1-ил)фенил)этан-1-амин
АМ-1.70	2-(6-Метоксипиридин-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.71	4-(2-Аминоэтил)-2-метоксианилин
АМ-1.72	3-Фенилпропан-1-амин
АМ-1.73	2-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.74	2-(2-Метоксипиридин-4-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.75	(2,3-Дигидробензофуран-2-ил)метанамин
АМ-1.76	3-(2-Аминоэтил)бензонитрил
АМ-1.77	2-(3-(Трифторметил)фенил)этан-1-амин
АМ-1.78	2-(3-(Метилсульфонил)фенил)этан-1-амин
АМ-1.79	2-(4-Морфолинофенил)этан-1-амин
АМ-1.80	(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопропил)метанамин.HCl
АМ-1.81	2-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)этанамин.HCl
АМ-1.82	2,2-Дифтор-2-(3-метоксифенил)этан-1-амин
АМ-1.83	2-(5-Изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.84	2-(3-(Трифторметил)изоксазол-5-ил)этан-1-амин
АМ-1.85	2-(3-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-амин.HCl
АМ-1.86	Бут-3-ин-1-амин.HCl
АМ-1.87	Бензил 3-аминопропаноат 4-метилбензолсульфонат
АМ-1.88	(S)-2-Амино-1-фенилэтан-1-ол
АМ-1.89	2-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-дифторэтан-1-амин
АМ-1.90	2-Амино-1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол
АМ-1.91	2-(2*H*-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)этан-1-амин
АМ-1.92	3-(Трифторметокси)пропан-1-амин
АМ-1.93	2-([1,2,4]Триазоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)этан-1-амин

АМ-1-94	2-(1-(2-Метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)этан-1-амин
АМ-1.95	2-(6-Метоксипиридин-3-ил)этан-1-амин

Некоммерческие амины синтезируют, как описано ниже.

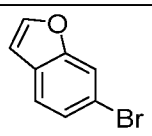
2-Хроман-6-илэтиламин.HCl (АМ-2.1).

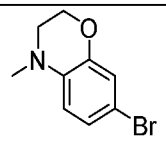
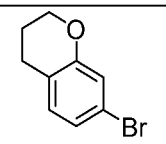
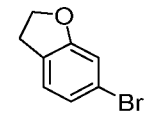
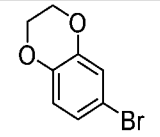
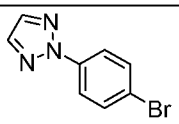
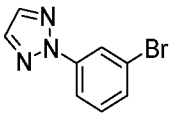
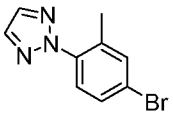
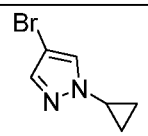
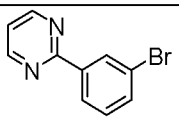
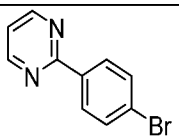
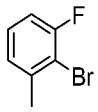
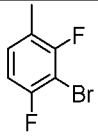
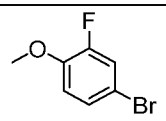
Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[2-(трифторборануидил)этил]карбамат калия (693 мг, 2.76 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 6-бромхромана (600 мг, 2.73 ммоль) и Cs_2CO_3 (2.67 г, 8.19 ммоль) в PhMe (9.2 мл) и воде (3 мл). После дегазирования РС путем барботирования аргона через р-р, добавляют RuPhos 95% (134 мг, 0.273 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (30.7 мг, 0.137 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают при 95°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают до КТ, затем добавляют воду и EtOAc, и РС фильтруют через целит. Фильтрат экстрагируют EtOAc (3x), промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 25% EtOAc в гепт.) дает сложный *трет*-бутиловый эфир (2-хроман-6-илэтил)-карбаминовой кислоты (543 мг, 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.97 мин; $[M+H]^+$ = 222.04.

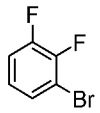
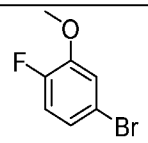
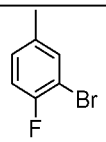
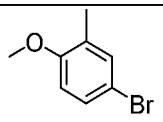
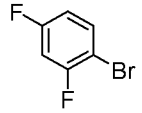
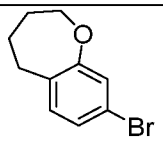
Стадия 2: 4M HCl в диоксане (4 мл) при КТ добавляют к р-ру сложного *трет*-бутилового эфира (2-хроман-6-илэтил)-карбаминовой кислоты (540 мг, 1.95 ммоль) в диоксане (0.5 мл). РС перемешивают при КТ в течение 4 ч, затем смесь концентрируют в вакууме с получением **АМ-2.1** (412 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.51 мин; $[M+H]^+$ = 219.41.

В Таблице АМ-2 ниже перечислены амины, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с 2-х стадийной последовательностью, описанной для **АМ-2.1**.

Таблица АМ-2

Амин	**SM**	**Название**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
АМ-2.2		2-Бензофуран-6-илэтиламин.HCl	0.5 B	203.35 [+MeCN]

AM-2.3		2-(4-Метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-этиламин	0.45 B	193.40
AM-2.4		2-Хроман-7-илэтиламин.HCl	0.51 B	178.43
AM-2.5		2-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)-этиламин.HCl	0.46 B	164.12
AM-2.6		2-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламин.HCl	0.46 B	180.26
AM-2.7		2-(4-[1,2,3]Триазол-2-илфенил)-этиламин.HCl	0.49 B	189.39
AM-2.8		2-(3-[1,2,3]Триазол-2-илфенил)-этиламин.HCl	0.50 B	189.38
AM-2.9		2-(3-Метил-4-[1,2,3]триазол-2-илфенил)-этиламин.HCl	0.76 I	203.32
AM-2.10		2-(1-Циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-этиламин.HCl	0.50 I	152.26
AM-2.11		2-(3-Пиримидин-2-илфенил)-этиламин.HCl	0.48 B	200.36
AM-2.12		2-(4-Пиримидин-2-илфенил)-этиламин.HCl	0.47 B	200.37
AM-2.13		2-(2-Фтор-6-метилфенил)-этиламин.HCl	0.76 I	154.24
AM-2.14		2-(2,6-Дифтор-3-метилфенил)-этиламин.HCl	0.80 I	172.14
AM-2.15		2-(3-Фтор-4-метоксифенил)-этиламин.HCl	0.67 I	170.18

AM-2.16		2-(2,3-Дифторфенил)-этиламин.HCl	0.70 I	158.21
AM-2.17		2-(4-Фтор-3-метоксифенил)-этиламин.HCl	0.73 I	170.17
AM-2.18		2-(2-Фтор-5-метилфенил)-этиламин.HCl	0.78 I	154.17
AM-2.19		2-(4-Метокси-3-метилфенил)-этиламин.HCl	0.81 I	166.12
AM-2.20		2-(2,4-Дифторфенил)-этиламин.HCl	0.71 I	158.22
AM-2.21		2-(2,3,4,5-Тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил)этан-1-амин.HCl	0.55 B	192.43

Гидрохлорид 2-(3-(1,1-дифторэтил)фенил)этан-1-амина (AM-2.22)

Стадия 1: Смесь 1-бром-3-(1,1-дифторэтил)бензола (200 мг, 0.91 ммоль) и (2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)трифторбората калия (273 мг, 1.09 ммоль) в PhMe (7 мл) и H_2O (2 мл) дегазируют с помощью Ar в течение 10 мин, после чего добавляют Cs_2CO_3 (884 мг, 2.71 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2.ДХМ (74 мг, 0.09 ммоль). РС дегазируют с помощью Ar в течение еще 2 мин и затем нагревают до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до КТ, РС распределяют между насыщ. водн. NH_4Cl и ДХМ и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 100% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (3-(1,1-дифторэтил)фенэтил)карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 2.17 мин; $[M+H]^+$ = 208.1.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил (3-(1,1-дифторэтил)фенэтил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для AM-2.1, стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 1.77 мин; $[M+H]^+$ = 186.1.

Гидрохлорид 2-(2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-амина (АМ-2.23)

Стадия 1: $Cu(OAc)_2$ (1.23 г, 6.61 ммоль) добавляют к смеси 4,5-дибром-2*H*-1,2,3-триазола (1.5 г, 6.61 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (1.17 г, 13.2 ммоль), Na_2CO_3 (1.4 г, 13.2 ммоль) и 2,2'-бипиридина (1.04 г, 6.61 ммоль) в DCE (15 мл) и 2-метилфуране (15 мл), и РС нагревают до 80°C в течение 48 ч. РС фильтруют и остаток на фильтре промывают с помощью EtOAc. Фильтрат промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт.) с получением 4,5-дибром-2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазола в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС D: t_R = 0.92 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: *трет*-Бутил (2-(5-бром-2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этил)карбамат получают из 4,5-дибром-2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазола, следуя методике, описанной для АМ-2.1, стадия 1. ЖХ-МС B: t_R = 0.91 мин; $[M+H]^+$ = 331.06.

Стадия 3: Р-р *трет*-бутил (2-(5-бром-2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этил)карбамата (110 мг, 0.33 ммоль) в EtOH (3 мл) вакуумируют/продувают с помощью N_2 (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (23 мг, 5 мол.%). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 16 ч. РС фильтруют через набивку целита и фильтрат концентрируют в вакууме с получением *трет*-бутил (2-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.83 мин; $[M+H]^+$ = 253.28.

Стадия 4: Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил (2-(2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для АМ-2.1, стадия 2. ЖХ-МС I: t_R = 0.46 мин; $[M+H]^+$ = 153.24.

2-(3,4-Дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-этиламин.HCl (АМ-3.1).

Стадия 1: Ди-*трет*-бутилдикарбонат (2.33 г, 10.5 ммоль) при КТ добавляют к суспензии гидрохлорида допамина (2.0 г, 10.5 ммоль) и $NaHCO_3$ (886 мг, 10.5 ммоль) в ТГФ (50 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Продукт экстрагируют EtOAc (3x) и объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% MeOH в ДХМ) дает *трет*-бутил (3,4-

дигидроксифенэтил)карбамат (2.34 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.64 мин; $[M-H]^-$ = 252.00.

Стадия 2: 1,3-Дибромпропан (1.01 мл, 9.75 ммоль) при КТ добавляют к суспензии *трет*-бутил (3,4-дигидроксифенэтил)карбамата (2.24 г, 8.86 ммоль) и K_2CO_3 (3.13 г, 22.2 ммоль) в ДМФА (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением *трет*-бутил (2-(3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)этил)карбамата (1.25 г, 48%) в виде слегка коричневатого масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.98 мин; $[M+H]^+$ = 294.05.

Стадия 3: 4М HCl в диоксане (5.4 мл) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (2-(3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)этил)карбамата (1.25 г, 4.28 ммоль) в диоксане (20 мл). РС перемешивают при КТ в течение 18 ч, затем смесь концентрируют в вакууме с получением **АМ-3.1** (931 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.68 мин; $[M+H]^+$ = 194.13.

2-(3-(Метокси-d3)фенил)этан-1-амин.HCl (АМ-3.2)

Стадия 1: CD_3I (0.25 мл, 4.0 ммоль) при КТ добавляют к смеси *трет*-бутил (3-гидроксифенэтил)карбамата (638 мг, 2.7 ммоль) и K_2CO_3 (557 мг, 4.0 ммоль) в ДМФА (5 мл), и РС нагревают до 50°C в течение 36 ч. РС охлаждают до КТ, распределяют между H_2O и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением сырого продукта, который очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 100% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (3-(метокси-d3)фенэтил)карбамата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.09 мин; $[M+H-Me]^+$ = 240.1.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил (3-(метокси-d3)фенэтил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для АМ-2.1, стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 1.47 мин; $[M+H]^+$ = 155.1.

2-(2-Фтор-4-метоксифенил)-этиламин.HCl (АМ-4.1)

Стадия 1: Молекулярные сита 4А (100 мг) при КТ добавляют к р-ру 2-фтор-4-метоксибензальдегида (1.25 г, 7.95 ммоль) в нитрометане (16 мл), затем добавляют бутиламин (0.1 мл, 0.938 ммоль) и уксусную кислоту (0.01 мл, 1.62 ммоль), и смесь нагревают до 90°C в течение 1 ч. РС концентрируют, и остаток распределяют между EtOAc и водой. Орг. слой промывают водой и соляным р-

ром и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 20% EtOAc в гепт.) дает 2-фтор-4-метокси-1-2-нитровинилбензол (1.06 г, 68%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.92 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: Диэтилэфират трифторида бора (4.19 мл, 32.3 ммоль) добавляют при 0°C к р-ру $NaBH_4$ (996 мг, 25.8 ммоль) в ТГФ (40 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем при КТ в течение 15 мин, после чего по каплям добавляют р-р 2-фтор-4-метокси-1-2-нитровинилбензола (1.06 г, 5.38 ммоль) в ТГФ (10 мл), и смесь нагревают с обратным холодильником при 70°C в течение 3 ч, и затем дают достичь КТ в течение ночи. РС охлаждают до 0°C, после чего по каплям добавляют 2 н. HCl (35 мл, 69.9 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем при КТ в течение 15 мин, после чего смесь нагревают до 80°C в течение 1 ч. РС охлаждают до КТ и орг. растворитель упаривают, и оставшийся водн. слой охлаждают до 0°C, после чего его подщелачивают 10% водн. р-ром NaOH. Продукт экстрагируют EtOAc (3x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Остаток хорошо сушат в ВВ, растворяют в ДХМ (10 мл) и охлаждают до 0°C, после чего добавляют 4M HCl в диоксане (1.61 мл, 6.45 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют и растирают с Et_2O (2x) с получением указанного в заголовке соединения **АМ-4.1** (957 мг, 87%) в виде бежевого порошка. ЖХ-МС B: t_R = 0.49 мин; $[M+H]^+$ = 170.08.

2-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-этиламин (АМ-4.2)

Указанное в заголовке соединение получают из 4-бром-2,6-дифторбензальдегида по аналогии с синтезом, описанным для **АМ-4.1**. ЖХ-МС B: t_R = 0.53 мин; $[M+H]^+$ = 235.98.

2-(2,6-Дифтор-4-метоксифенил)-этиламин (АМ-4.3)

Стадия 1: Ацетат аммония (179 мг, 2.28 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2,6-дифтор-4-метоксибензальдегида (1.0 г, 5.69 ммоль) в нитрометане (7 мл), и полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 40 мин. РС упаривают и остаток распределяют между водой и ДХМ. Водн. слой экстрагируют ДХМ (2x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением 1,3-дифтор-5-метокси-2-(2-нитровинил)-бензола (1.25 г) в виде оранжевого масла, которое

используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.96 мин; $[M+H]^+$ = 216.12.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получают из 1,3-дифтор-5-метокси-2-(2-нитровинил)-бензола по аналогии с методикой, описанной для АМ-4.1, стадия 2. ЖХ-МС B: t_R = 0.51 мин; $[M+H]^+$ = 188.32.

2-(3,4-Дифторфенил)-этиламин.HCl АМ-4.4

Стадия 1: 1,2-Дифтор-4-(2-нитровинил)-бензол получают по аналогии с методикой, описанной для **АМ-4.1**, стадия 1. ЖХ-МС C: t_R = 0.75 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: Концентрированную H_2SO_4 (0.710 мл) при 0°C добавляют к суспензии $LiAlH_4$ (1.06 г, 26.65 ммоль) в ТГФ (35 мл). После перемешивания в течение 20 мин, по каплям добавляют р-р 1,2-дифтор-4-(2-нитровинил)-бензола (1.10 г, 5.97 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивание продолжают в течение 10 мин, после чего охлаждающую баню удаляют и РС медленно нагревают до слабой дефлегмации с обратным холодильником. Спустя 5 мин, смесь охлаждают до 0°C и осторожно гидролизуют путем добавления по каплям ^{i}PrOH (4.4 мл) с последующим добавлением 2M водн. р-ра NaOH (3.1 мл). Полученную в результате суспензию фильтруют, и остаток на фильтре промывают ТГФ. Фитрат концентрируют и свободный амин растворяют в Et_2O (20 мл), содержащем ^{i}PrOH (0.72 мл), и подкисляют 2M HCl в Et_2O (11.4 мл). Полученную в результате суспензию фильтруют и остаток на фильтре промывают Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 38%) в виде белого твердого вещества, которое дополнительно сушат в ВВ. ЖХ-МС C: t_R = 0.40 мин; $[M+H]^+$ = 199.3.

2-(4,5-Диметилизоксазол-3-ил)этан-1-амин (АМ-5.1)

Стадия 1: В аппарате Дина-Старка, моногидрат *p*TsOH (11.1 мг, 0.06 ммоль) при КТ добавляют к р-ру этилацетоацетата (1.46 мл, 11.4 ммоль) и пирролидина (1.92 мл, 22.8 ммоль) в PhMe (50 мл), и полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют и сложный этиловый эфир 3-пирролидин-1-илбут-2-еновой кислоты (2.03 г, 97%) в виде оранжевого масла используют как таковой на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.39 мин; $[M+H]^+$ = 184.45.

Стадия 2: Р-р комплекса SO_3-пиридин (11.0 г, 69.2 ммоль) в ДМСО (39.3 мл) при 0°C по каплям добавляют к р-ру 3-(Boc-амино)-1-пропанола (4.88 мл,

27.7 ммоль) и DIPEA (14.2 мл, 083 ммоль) в ДХМ (83.1 мл). РС перемешивают при 0°С в течение 1 ч, затем при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляют HCl и водой, затем экстрагируют ДХМ (3х). Объединенные орг. экстракты промывают водой и соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют с получением сложного *трет*-бутилового эфира (3-оксопропил)-карбаминовой кислоты (4.81 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии.

Стадия 3: Р-р гидрохлорида гидроксиламина (3.90 г, 0.06 моль) в H_2O (25 мл) и р-р ацетата натрия (9.20 г, 0.11 моль) в H_2O (25 мл) добавляют к энергично перемешиваемому р-ру сложного *трет*-бутилового эфира (3-оксопропил)-карбаминовой кислоты (4.81 г, 0.028 моль) в EtOH (100 мл). Полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течение 18 ч и затем еще 3 ч при 50°С. Летучие вещества удаляют и остаток распределяют между EtOAc и водой. Слои разделяют и водн. слой дополнительно экстрагируют EtOAc. Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 50% EtOAc в гепт.) дает сложный *трет*-бутиловый эфир (3-гидроксииминопропил)-карбаминовой кислоты (4.5 г, 86%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.58 мин; $[M+H]^+$ = 189.43.

Стадия 4: NCS (2.23 г, 16.4 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного *трет*-бутилового эфира (3-гидроксииминопропил)-карбаминовой кислоты (2.80 г, 14.9 ммоль) в ДХМ (80 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь упаривают и непосредственно очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 50% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (3-хлор-3-(гидроксиимино)пропил)карбамата (2.02 г, 61%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.72 мин; $[M(^{35}Cl)+H]^+$ = 223.37.

Стадия 5: Р-р сложного этилового эфира 3-пирролидин-1-илбут-2-еновой кислоты (1.83 г, 10 ммоль) в ДХМ (15 мл) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (3-хлор-3-(гидроксиимино)пропил)карбамата (2.02 г, 9.07 ммоль) в ДХМ (15 мл) с последующим добавлением ТЕА (2.56 мл, 0.0181 моль), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 15 мин. РС концентрируют и остаток непосредственно очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 50% EtOAc в гепт.) с получением сложного этилового эфира 3-(2-*трет*-бутоксикарбониламиноэтил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (1.60 г),

все еще содержащего исходное вещество, вследствие чего продукт растворяют в ДХМ и промывают 2М водн. р-ром HCl. Орг. слой промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют с получением сложного этилового эфира 3-(2-*трет*-бутоксикарбониламиноэтил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (1.25 г, 46%) в виде слегка желтоватого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.93 мин; $[M+H]^+$ = 299.30.

Стадия 6: LAH (76 мг, 2.01 ммоль) в Et_2O (15 мл) при 0°C по каплям добавляют к р-ру сложного этилового эфира 3-(2-*трет*-бутоксикарбониламиноэтил)-5-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1.68 ммоль) в Et_2O (5 мл). После завершения добавления полученную в результате смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1.5 ч. Смесь охлаждают до 0°C и очень осторожно гасят посредством EtOAc с последующим добавлением насыщенного водн. р-ра соли Рошеля. Полученную в результате смесь нагревают до КТ и затем энергично перемешивают в течение 30 мин, после чего наблюдают образование двух слоев. Слои разделяют и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 50% EtOAc в гепт.) с последующей преп. ВЭЖХ (основная) дает сложный *трет*-бутиловый эфир [2-(4-гидроксиметил-5-метилизоксазол-3-ил)-этил]-карбаминовой кислоты (135 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.67 мин; $[M+H]^+$ = 257.20.

Стадия 7: 4М HCl в диоксане (1 мл, 3.99 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного *трет*-бутилового эфира [2-(4-гидроксиметил-5-метилизоксазол-3-ил)-этил]-карбаминовой кислоты (100 мг, 0.39 ммоль) в диоксане (2 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 6 д. Смесь концентрируют с получением 2-(4-хлорметил-5-метилизоксазол-3-ил)-этиламина (HCl соль) (77 мг, 93%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.56 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 8: Pd/C (10 мг, 0.01 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (дегазированному) 2-(4-хлорметил-5-метилизоксазол-3-ил)-этиламина (HCl соль) (19 мг, 0.09 ммоль) в EtOH (0.5 мл) и EtOAc (0.5 мл). РС перемешивают при КТ в течение 30 мин в атм. H_2. Смесь фильтруют, и фильтрат упаривают с получением **АМ-5.1** (45 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.51 мин; $[M+H]^+$ = 141.20.

2-(3-Циклопропилизоксазол-5-ил)этан-1-амин.HCl (AM-5.2)

Стадия 1: Р-р DIAD (61.7 мл, 318 ммоль) в ТГФ (350 мл) при 0°C по каплям добавляют к р-ру бут-3-ин-1-ола (22.9 мл, 318 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (44.5 г, 302 ммоль) и PPh_3 (83 г, 318 ммоль) в ТГФ (1500 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток растворяют в горячем PhMe (370 мл), после чего медленно добавляют MeOH (210 мл). РС охлаждают до КТ и до тех пор, пока не выпадет белое твердое вещество, добавляют MeOH. РС частично концентрируют, после чего твердое вещество собирают путем фильтрования, промывая холодным PhMe, и затем сушат на воздухе с получением 2-(бут-3-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона. ЖХ-МС F: t_R = 1.81 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: Na_2CO_3 (22.7 г, 214 ммоль) при КТ осторожно добавляют к р-ру HCl.гидроксиламина (37.2 г, 535 ммоль) в H_2O (125 мл) с последующим медленным добавлением р-ра циклопропанкарбальдегида (26.7 мл, 357 ммоль) в EtOH (100 мл). РС перемешивают в течение 1 ч и затем распределяют между H_2O и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением сырого продукта, который перекристаллизовывают из *н*-гепт. с получением оксима E/Z-циклопропанкарбальдегида в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 2.13 & 2.30 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 3: NCS (34.3 г, 257 ммоль) при 0°C порциями добавляют к р-ру оксима циклопропанкарбальдегида (19.3 г, 226 ммоль) и пиридина (0.83 мл, 10.3 ммоль) в ДМФА (100 мл), и РС перемешивают в течение 3 ч. Добавляют р-р 2-(бут-3-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (21.0 г, 103 ммоль) в ДМФА (100 мл) с последующим добавлением TEA (28.7 мл, 206 ммоль), и РС перемешивают в течение 3 ч. РС распределяют между H_2O и ДХМ, и экстрагируют. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением сырого продукта, который растирают с MeOH с получением 2-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.91 мин; $[M+H]^+$ = 283.1.

Стадия 4: Гидразин.H_2O (9.44 мл, 194 ммоль) при КТ добавляют к суспензии 2-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (28.0

г, 97 ммоль) в EtOH (100 мл), и РС нагревают до 80°C в течение 5 ч. РС охлаждают до КТ и фильтруют, промывая EtOH. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток суспендируют в Et_2O и повторно отфильтровывают, промывая Et_2O. Фильтрат частично концентрируют, затем добавляют 1М HCl в Et_2O (100 мл), и осадок отфильтровывают и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.42 мин; $[M+H]^+$ = 153.1.

2-(3-(Дифторметил)изоксазол-5-ил)этан-1-амин (АМ-5.3)

Стадия 1: Имидазол (1.94 г, 28.5 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бут-3-ин-1-ола (1.0 мл, 14.3 ммоль) в ТГФ (25 мл) с последующим добавлением TBDMSCl (2.58 г, 17.1 ммоль), и РС перемешивают в течение 16 ч. Добавляют $^iPr_2O$ (25 мл), и осадок отфильтровывают и промывают дополнительным количеством $^iPr_2O$. Фильтрат промывают насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$, соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением (бут-3-ин-1-илокси)(*трет*-бутил)диметилсилана в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3.76 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.43 (td, J = 7.1, 2.7 Гц, 2 H), 1.98 (t, J = 2.7 Гц, 1 H), 0.92 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H).

Стадия 2: nBuLi (1.6 М в гекс., 7.9 мл, 12.6 ммоль) при -78°C добавляют к р-ру (бут-3-ин-1-илокси)(*трет*-бутил)диметилсилана (1.85 г, 9.0 ммоль) в ТГФ (15 мл), и РС нагревают до -15°C и перемешивают в течение 15 мин, после чего обратно охлаждают до -40°C. Затем по каплям добавляют этилдифторацетат (1.24 мл, 11.7 ммоль) с последующим добавлением эфирата трифторида бора (1.55 мл, 12.2 ммоль), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят холодным насыщ. водн. р-ром NH_4Cl и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 50% ДХМ в гепт.) с получением 6-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифторгекс-3-ин-2-она в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5.73 (t, J = 54.2 Гц, 1 H), 3.82 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 2.68 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H).

Стадия 3: Гидрохлорид гидроксиламина (0.71 г, 10.2 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 6-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1,1-дифторгекс-3-ин-2-она (2.22 г, 8.5 ммоль) в ТГФ (20 мл) с последующим добавлением CuO (121 мг, 0.85 ммоль), и РС перемешивают в течение 16 ч. Добавляют $NaHCO_3$ (0.85 г, 10.2

ммоль), и РС перемешивают в течение 1 ч, после чего РС фильтруют через короткую набивку силикагеля (с элюированием посредством 1:1 Et_2O:ТГФ) с получением смеси 5-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-(дифторметил)изоксазола и 2-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)этан-1-ола.

Стадия 4: TBAF (1.0 М в ТГФ, 6.0 мл, 6.0 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 5-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-(дифторметил)изоксазола и 2-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)этан-1-ола (2.35 г, 8.5 ммоль – предполагаемое количество) в ТГФ (50 мл) и Et_2O (50 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС распределяют между насыщ. водн. р-ром NH_4Cl и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% -6% MeOH в ДХМ) с получением 2-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)этан-1-ола в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (ДМСО) δ: 7.23 (t, J = 53.2 Гц, 1H), 6.64 (s, 1 H), 4.93 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 3.72 (q, J = 6.0 Гц, 2H), 2.96 (t, J = 6.3 Гц, 2H).

Стадия 5: Р-р DIAD (0.59 мл, 3.0 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C по каплям добавляют к р-ру 2-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)этан-1-ола (412 мг, 2.5 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (409 мг, 2.8 ммоль) и PPh_3 (7.95 г, 3.0 ммоль) в ТГФ (20 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт.) с получением 2-(2-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона. ЖХ-МС J: t_R = 1.98 мин; $[M+H]^+$ = 293.1.

Стадия 6: Гидразин.H_2O (380 мкл, 0.77 ммоль) при КТ добавляют к суспензии 2-(2-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (113 мг, 0.39 ммоль) в EtOH (4 мл), и РС нагревают до 80°C в течение 2 ч. РС охлаждают до КТ и фильтруют, промывая EtOH. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток суспендируют в Et_2O и повторно отфильтровывают, промывая Et_2O. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.53 мин; $[M+H+MeCN]^+$ = 204.32.

2-(2,4,6-Трифторфенил)-этиламин.HCl (АМ-6.1)

1М р-р комплекса боран-тетрагидрофуран в ТГФ (15.5 мл, 15.5 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к р-ру 2,4,6-трифторфенилацетонитрила (1.00 г, 5.73

ммоль) в ТГФ (10 мл), и РС перемешивают при КТ в течение ночи. РС охлаждают до 0 °С, после чего по каплям добавляют MeOH (5 мл), затем р-р перемешивают при КТ в течение 1 ч и концентрируют. Остаток охлаждают до 0°С, затем по каплям добавляют 1.25М HCl в MeOH (15.0 мл), и полученную в результате суспензию перемешивают при КТ в течении 2 дней, затем растворитель удаляют и остаток растирают в Et_2O. Продукт выделяют путем фильтрования и промывают Et_2O с получением **АМ-6.1** (833 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.45 мин; $[M+H]^+$ = 176.26.

2-[3-(3-Метоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-этиламин (АМ-7.1)

Стадия 1: $NaHCO_3$ (1.55 г, 18.4 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 3-метоксибензонитрила (1.0 г, 7.36 ммоль) в MeOH (15 мл) с последующим добавлением гидрохлорида гидроксиламина (1.29 г, 18.4 ммоль), и полученную в результате белую суспензию нагревают с обратным холодильником (70°С) в течение ночи. Смесь концентрируют и остаток разбавляют EtOAc и промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением *N*-гидрокси-3-метоксибензамидина (1.67 г, 137%) в виде желтого масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС В : t_R = 0.38 мин; $[M+H]^+$ = 167.11.

Стадия 2: TBTU (3.49 г, 10.9 ммоль) при 0°С добавляют к р-ру Boc-бета-Ala-OH (1.73 г, 9.06 ммоль), *N*-гидрокси-3-метоксибензамидина (1.67 г, 9.06 ммоль) и DIPEA (4.65 мл, 27.2 ммоль) в ДХМ (45 мл). Ледяную баню удаляют, и смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч. РС концентрируют, и остаток распределяют между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл), и полученное в результате твердое вещество отфильтровывают с получением промежуточного соединения - сложного *трет*-бутилового эфира (2-{[[гидроксиимино]-(3-метоксифенил)-метил]-карбамоил}-этил)-карбаминовой кислоты (1.856 г, 61%). К этому белому твердому веществу добавляют диоксан (50 мл), и РС нагревают с обратным холодильником (90°С) в течение 24 ч. Смесь концентрируют с получением сложного *трет*-бутилового эфира {2-[3-(3-метоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-этил}-карбаминовой кислоты (1.90 г, 109%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС В : t_R = 0.95 мин; $[M+H]^+$ = 320.12.

Стадия 3: ТФУ (4.59 мл,60 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного *трет*-бутилового эфира {2-[3-(3-метоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-этил}-

карбаминовой кислоты (1.915 г, 6.0 ммоль) в ДХМ (40 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 1 д. Смесь нейтрализуют насыщенным водн. р-ром $NaHCO_3$ (50 мл), затем добавляют ДХМ (50 мл). Два слоя разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (50 мл). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением **АМ-7.1** (1.14 г, 86%) в виде желтого масла. ЖХ-МС В : t_R = 0.54 мин; $[M+H]^+$ = 220.22.

2-[3-(3,5-Диметилфенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-этиламин (АМ-7.2)

Указанное в заголовке соединение получают из 3,5-диметилбензонитрила, следуя 3-х стадийному синтезу, описанному для **АМ-7.1**. ЖХ-МС Е: t_R = 0.53 мин; $[M+H]^+$ = 218.22.

2-[3-(2-Трифторметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-этиламин.HCl (АМ-7.3)

Стадии 1&2: Указанное в заголовке соединение получают из 3,2-трифторметоксибензонитрила, следуя синтезу, описанному для **АМ-7.1**, стадии 1&2, с получением сложного *трет*-бутилового эфира {2-[3-(2-трифторметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-этил}-карбаминовой кислоты. ЖХ-МС Е: t_R = 0.88 мин; $[M+H]^+$ = 318.04.

Стадия 3: 4М HCl в диоксане (6 мл) при КТ добавляют к р-ру сложного *трет*-бутилового эфира {2-[3-(2-трифторметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-этил}-карбаминовой кислоты (425 мг, 1.14 ммоль) в диоксане (3 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч. РС концентрируют с получением **АМ-7.3** (0.41 г, 119 %) в виде коричневатого масла. ЖХ-МС Е: t_R = 0.53 мин; $[M+H]^+$ = 273.93.

2-[5-(2-Трифторметоксифенил)-4*H*-[1,2,4]триазол-3-ил]-этиламин (АМ-8.1)

Стадия 1: K_2CO_3 (487 мг, 3.53 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил *N*-(2-цианоэтил)карбамата (1.20 г, 7.05 ммоль) и гидразида 2-(трифторметокси)бензойной кислоты (1.55 г, 7.05 ммоль) в *н*-бутаноле (50 мл), и полученную в результате суспензию нагревают до 120°С в течение 6.5 ч, затем перемешивают при КТ в течение ночи, и повторно нагревают до 120°С в течение еще 4.5 ч. Смесь концентрируют, и остаток разбавляют ДХМ и подкисляют 1 н. HCl. Два слоя разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ. Объединенные орг. слои концентрируют и очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 30% EtOAc в гепт.) с получением сложного *трет*-бутилового эфира {2-[5-

(2-трифторметоксифенил)-4*H*-[1,2,4]триазол-3-ил]-этил}-карбаминовой кислоты (678 мг, 26%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС А: t_R = 0.80 мин; $[M+H]^+$ = 373.15.

Стадия 2: 4М HCl в диоксане (30 мл, 30 ммоль) при 0°С по каплям добавляют к р-ру сложного *трет*-бутилового эфира {2-[5-(2-трифторметоксифенил)-4*H*-[1,2,4]триазол-3-ил]-этил}-карбаминовой кислоты (678 мг, 1.82 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученную в результате РС перемешивают при КТ в течение 2 ч, затем РС концентрируют с получением **АМ-8.1** (515 мг, 104%) в виде желтого масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС А: t_R = 0.52 мин; $[M+H]^+$ = 273.14.

2-(3-Метокси-4-[1,2,3]триазол-2-илфенил)-этиламин.HCl (АМ-9.1)

Стадия 1: 1*H*-1,2,3-триазол (5.0 г, 0.072 ммоль) разбавляют водой (35 мл) и нагревают до 50°С, после чего по каплям добавляют Br_2 (23.1 г, 0.145 ммоль) (экзотермическое превращение). Масляную баню заменяют на водяную баню для поддержания внутренней температуры ниже 50°С. Спустя 15 мин полученную в результате оранжевую суспензию гасят 2М водн. р-ром NaOH (5 мл) и 40% р-ром бисульфита натрия (2 мл). Затем добавляют 32% водн. р-р NaOH до достижения pH 7 с последующим добавлением дополнительного количества 40% р-ра бисульфита натрия (10 мл). Вследствие экзотермического эффекта, суспензию, перед ее фильтрованием, охлаждают до КТ. Осадок на фильтре промывают водой (3 х 10 мл) и фильтрат концентрируют с получением 4,5-дибром-2*H*-[1,2,3]триазола (14.86 г, 90%) в виде слегка желтоватого твердого вещества.

Стадия 2: K_2CO_3 (3.96 г, 28.6 ммоль) и 4,5-дибром-2H-[1,2,3]триазол (6.50 г, 28.6 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2-фтор-5-нитроанизола (5.00 г, 28.6 ммоль) в ДМФА (40 мл), и смесь перемешивают при 45°С в течение 3 д. Смесь разбавляют H_2O и образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и собранное твердое вещество сушат в ВВ с получением 4,5-дибром-2-(2-метокси-4-нитро-фенил)-2*H*-[1,2,3]триазола (7.51 г, 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 3: $Pd(OH)_2$ (20%, 1.04 г, 1.96 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (дегазированному) 4,5-дибром-2-(2-метокси-4-нитро-фенил)-2*H*-[1,2,3]триазола (7.4 г, 0.020 моль) в MeOH (70 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч в атм. H_2. Смесь фильтруют через целит,

который затем обильно промывают MeOH. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью ФХ (с элюированием сначала смесью EtOAc/гепт, затем 100% EtOAc и в завершение 10% MeOH в ДХМ). Выделенный продукт (130%) повторно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением 3-метокси-4-[1,2,3]триазол-2-илфениламина (2.87 г, 75%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.53 мин; $[M+H]^+$ = 191.33.

Стадия 4: *трет*-Бутил нитрит (0.314 мл, 2.65 ммоль) при 60°C медленно добавляют к р-ру $CuBr_2$ (537 мг, 2.41 ммоль) в MeCN (3 мл). По каплям добавляют р-р 3-метокси-4-[1,2,3]триазол-2-илфениламина (500 мг, 2.41 ммоль) в MeCN (3 мл), и после завершения добавления смеси дают достичь КТ. Смесь гасят р-ром сульфаминовой кислоты (47 мг, 0.48 ммоль) в воде (1 мл) с последующим добавлением 2М водн. р-ра HCl (3 мл). MeCN упаривают, затем добавляют EtOAc, и слои разделяют. Орг. слой промывают 2М водн. р-ром HCl, водой и соляным раствором, затем сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 20% EtOAc в гекс.) дает 2-(4-бром-2-метоксифенил)-2*H*-1,2,3-триазол (0.27 г, 46%) в виде желтого масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.87 мин; $[M+H]^+$ = 254.13.

Стадии 5&6: Указанное в заголовке соединение получают из 2-(4-бром-2-метоксифенил)-2H-1,2,3-триазола, следуя 2-х стадийной последовательности, описанный для **АМ-2.1**. ЖХ-МС I: t_R = 0.61 мин; $[M+H]^+$ = 260.26.

2-(4-Пиразин-2-илфенил)-этиламин (АМ-10.1)

Стадия 1: 2М р-р K_2CO_3 в воде (2 мл) при КТ добавляют к р-ру 4-(2-нитроэтил)фенилбороновой кислоты (200 мг, 1.03 ммоль) и 2-бромпиразина (168 мг, 1.03 ммоль) в диоксане (8 мл). Р-р дегазируют в течение 2 мин аргоном, затем добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (35.6 мг, 0.0308 ммоль), и смесь нагревают до 80°C в течение 18 ч. К смеси добавляют воду и EtOAc. Слои разделяют и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc. Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (EtOAc/гепт. 2:3) дает 2-[4-(2-нитроэтил)-фенил]-пиразин (88 мг, 37%) в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.84 мин; $[M+H]^+$ = 230.10.

Стадия 2: Pd/C (10%, 13.5 мг, 0.019 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2-[4-(2-нитроэтил)-фенил]-пиразина (88 мг, 0.384 ммоль) в EtOH/ТГФ и смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч в атм. H_2. Смесь фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает **АМ-10.1** (65

мг, 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.48 мин; $[M+H]^+$ = 200.20.

2-(3-Пиразин-2-илфенил)-этиламин (AM-10.2)

Указанное в заголовке соединение получают из (3-(2-нитроэтил)фенил)бороновой кислоты, следуя 2-х стадийной методике, описанной для **AM-10.1.** ЖХ-МС B: t_R = 0.48 мин; $[M+H]^+$ = 200.19.

2-(7-Метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламин.HCl (AM-11.1)

Стадия 1: NBS (8.89 г, 50 ммоль) при КТ порциями добавляют к р-ру 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ола (8.0 г, 50 ммоль) в ДМФА (80 мл), и смесь перемешивают в течение 2 ч, после чего добавляют дополнительное количество NBS (3.0 г), и смесь перемешивают в течение еще 30 мин. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают водой (2x), соляным р-ром, сушат на фазоразделителе и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт.) дает 7-бром-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ол (5.98 г, 90%) в виде красного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.74 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: MeI (3.26 мл, 51.8 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 7-бром-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ола (5.981 г, 25.9 ммоль) и Cs_2CO_3 (10.12 г, 31.1 ммоль) в ДМФА (60 мл), и смесь перемешивают в течение 1.5 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют Et_2O (3x). Объединенные орг. слои промывают водой, соляным р-ром, сушат на фазоразделителе и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт.) дает 6-бром-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин (5.85 г, 92%) в виде белого порошка. ЖХ-МС B: t_R = 0.90 мин; $[M+H]^+$ = 244.13.

Стадии 3&4: Указанное в заголовке соединение получают из 6-бром-7-метокси-2,3-дигидробензо[1,4]диоксина, следуя 2-х стадийной методике, описанной для **AM-2.1.** ЖХ-МС B: t_R = 0.52 мин; $[M+H]^+$ = 210.24.

2-(7-Хлор-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламин.HCl (AM-12.1)

Стадия 1: 1,2-Дибромэтан (8.85 мл, 101 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 3-метилкатехола (5.0 г, 40.3 ммоль) и K_2CO_3 (22.27 г, 161 ммоль) в ДМФА (70 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 18 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют Et_2O (3x). Объединенные орг. слои промывают

водой и соляным р-ром, сушат на фазоразделителе и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 25% EtOAc в гепт.), дает 5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин (3.05 г, 50%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.83 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: NBS (3.39 г, 19.1 ммоль) при 0°C порциями добавляют к р-ру 5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксина (2.864 г, 19.1 ммоль) в ТГФ (60 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 18 ч. К смеси добавляют NBS (286 мг) и перемешивание продолжают в течение еще 30 мин. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают водой (2x), соляным р-ром, сушат на фазоразделителе и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт.), дает 6-бром-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин (4.40 г, 100%) в виде светло-оранжевого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.96 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 3: Сложный *трет*-бутиловый эфир [2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этил]-карбаминовой кислоты получают из 6-бром-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксина, следуя реакции, описанной для **AM-2.1**, стадия 1. ЖХ-МС B: t_R = 0.95 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 4: NCS (307 мг, 2.25 ммоль) при КТ порциями добавляют к р-ру сложного *трет*-бутилового эфира [2-(5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этил]-карбаминовой кислоты (600 мг, 2.05 ммоль) в ДМФА (10 мл), и смесь нагревают до 50°C в течение 18 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают водой, соляным р-ром, сушат на фазоразделителе и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 20% EtOAc в гепт.) дает сложный *трет*-бутиловый эфир [2-(7-хлор-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этил]-карбаминовой кислоты (581 мг, 87%) в виде слегка оранжевого масла.

Стадия 5: Указанное в заголовке соединение получают из сложного *трет*-бутилового эфира [2-(7-хлор-5-метил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этил]-карбаминовой кислоты, следуя реакции, описанной для **AM-2.1,** стадия 2. ЖХ-МС B: t_R = 0.58 мин; $[M+H]^+$ = 228.11.

2-(7-Хлор-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-этиламин.HCl (AM-12.2)

Указанное в заголовке соединение получают из 6-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина, следуя 3-х стадийной последовательности

реакций, описанной для **AM-12.1**, стадии 3 - 5. ЖХ-МС B: t_R = 0.54 мин; $[M+H]^+$ = 214.22.

Гидрохлорид 2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этан-1-амина (AM-13.1)

Стадия 1: DPPA (1.32 мл, 6.1 ммоль) при КТ по каплям добавляют к р-ру 3-(3-метоксиизоксазол-5-ил)пропановой кислоты (1.0 г, 5.55 ммоль) и TEA (0.93 мл, 6.66 ммоль) в PhMe (25 мл), и РС нагревают до 100°C в течение 1.5 ч. Добавляют 2-метилпропан-2-ол (1.06 мл, 11.1 ммоль), и РС нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. РС охлаждают до КТ и распределяют между насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ и EtOAc, и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x) и объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 100% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)карбамата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС F: t_R = 1.80 мин; $[M+H]^+$ = 243.1.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил (2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для AM-2.1, стадия 2. ЖХ-МС B: t_R = 0.28 мин; $[M+H]^+$ = 143.09.

Гидрохлорид 2-(3-(метокси-d3)изоксазол-5-ил)этан-1-амина (AM-13.2)

Стадия 1: H_2SO_4 (136 мкл, 2.55 ммоль) при КТ добавляют к р-ру пент-4-иновой кислоты (5.0 г, 51 ммоль) в EtOH (50 мл), и РС нагревают до 70°C в течение 2 ч. РС распределяют между водой и EtOAc, и слои разделяют. Орг. фазу промывают H_2O (2x), после чего добавляют р-р $KHCO_3$ (10.21 г, 102 ммоль) в H_2O (25 мл) с последующим добавлением по каплям р-ра 1,1-дибромформальдоксима (10.34 г, 51 ммоль) в EtOAc (200 мл). РС перемешивают при КТ в течение 48 ч и затем промывают H_2O, соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 1% - 15% EtOAc в гепт.) с получением этил 3-(3-бромизоксазол-5-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 1.87 мин; $[M+H]^+$ = 247.0.

Стадия 2: Na (1.15 г, 50 ммоль) порциями добавляют к метанолу-d3 (11.53 мл, 285 ммоль) на ледяной бане и после растворения всех твердых веществ добавляют этил 3-(3-бромизоксазол-5-ил)пропаноат (1.0 г, 4.0 ммоль), и полученный в результате р-р подвергают облучению в МВ печи при 110°C в

течение 75 мин. РС разбавляют H_2O и выливают в 2М HCl (35 мл) и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 10% MeOH в ДХМ) с получением 3-(3-(метокси-d3)изоксазол-5-ил)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 1.07 мин; $[M+H]^+$ = 175.0.

Стадии 3-4: Указанное в заголовке соединение получают из 3-(3-(метокси-d3)изоксазол-5-ил)пропановой кислоты по аналогии с методикой, описанной для АМ-13.1. ЖХ-МС F: t_R = 0.13 мин; $[M+H]^+$ = 146.0.

Дигидрохлорид 2-(4-(3-метоксипропил)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-амина (АМ-14.1)

Стадия 1: Смесь карбаминовой кислоты, *N*-[2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этил]-, сложного 1,1-диметилэтилового эфира (300 мг, 1.03 ммоль) и сложного пинаколового эфира *транс*-3-метокси-1-пропенилбороновой кислоты (0.71 мл, 1.07 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (3 мл) дегазируют с помощью Ar в течение 10 мин, после чего добавляют Cs_2CO_3 (1.18 г, 3.62 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2.ДХМ (25.3 мг, 0.03 ммоль). РС дегазируют с помощью Ar в течение еще 2 мин и затем облучают в МВ печи при 90°C в течение 20 мин (при включенной функции охлаждения). После охлаждения до КТ РС распределяют между водой и ДХМ, и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат (Mg_2SO_4), фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислая, 5% - 95%) с получением *трет*-бутил (2-(4-(3-метоксипроп-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (187 мг, 64%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.78 мин; $[M+H]^+$ = 282.29.

Стадия 2: Pd/C (10%, 34 мг, 0.032 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (2-(4-(3-метоксипроп-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (180 мг, 0.64 ммоль) в MeOH и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч в атм. H_2. Смесь фильтруют и концентрируют с получением *трет*-бутил (2-(4-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (180 мг, 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.78 мин; $[M+H]^+$ = 284.28.

Стадия 3: 4М HCl в диоксане (4.4 мл, 6.18 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (2-(4-(3-метоксипропил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)карбамата (175 мг, 0.62 ммоль) в диоксане (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в

течение 30 мин. РС концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **АМ-14.1** (157 мг, 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.42 мин; $[M+H]^+$ = 184.40.

Дигидрохлорид 2-(4-циклопропил-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-амина (АМ-15.1)

Стадия 1: Смесь карбаминовой кислоты, N-[2-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)этил]-, сложного 1,1-диметилэтилового эфира (500 мг, 1.72 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (459 мг, 5.34 ммоль) в ТГФ (10 мл) дегазируют с помощью Ar в течение 10 мин, после чего добавляют Cs_2CO_3 (1.97 г, 6.03 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$.ДХМ (42.2 мг, 0.052 ммоль). РС дегазируют с помощью Ar в течение еще 2 мин и затем облучают в МВ печи при 70°С в течение 30 мин (при включенной функции охлаждения). После охлаждения до КТ РС распределяют между водой и ДХМ, и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (2х). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат (Mg_2SO_4), фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 15% - 50% EtOAc в гепт, R_f = 0.48 в EtOAc/гепт. 1:1) с получением *трет*-бутил (2-(4-циклопропил-1Н-пиразол-1-ил)этил)карбамата (187 мг, 64%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.78 мин; $[M+H]^+$ = 282.29.

Стадия 2: 5М HCl в ^{i}PrOH (2.3 мл, 11.5 ммоль) добавляют к *трет*-бутил (2-(4-циклопропил-1Н-пиразол-1-ил)этил)карбамату (580 мг, 2.31 ммоль) при КТ, и РС перемешивают в течение 30 мин. РС концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **АМ-15.1** (157 мг, 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.42 мин; $[M+H]^+$ = 184.40.

Дигидрохлорид 2-(4-метокси-1*Н*-пиразол-1-ил)этан-1-амина (АМ-16.1)

Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-(2-бромэтил)карбамат (1.61 г, 7.06 ммоль) при КТ добавляют к суспензии гидрохлорида 4-метокси-1*Н*-пиразола (1.00 г, 7.06 ммоль) и Cs_2CO_3 (6.97 г, 21.2 ммоль) в MeCN (16.3 мл), и РС нагревают до 80°С в течение 18 ч. РС дают достичь КТ, затем ее фильтруют и остаток на фильтре промывают ДХМ. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 60% EtOAc в гепт. с R_f = 0.18 (гепт./EtOAc 1:1)) дает *трет*-бутил (2-(4-метокси-1*Н*-пиразол-1-ил)этил)карбамат (1.473 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 4М HCl в диоксане (13.8 мл, 55.3 ммоль) при 0°С добавляют к суспензии *трет*-бутил (2-(4-метокси-1*Н*-пиразол-1-ил)этил)карбамата (1.47 г,

5.53 ммоль) в ДХМ (9.5 мл), и РС дают достичь КТ в течение ночи. РС концентрируют и упаривают совместно с ДХМ в ВВ с получением указанного в заголовке соединения **АМ-16.1** (1.36 г, 94%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.36 мин; Ионизация отсутствует.

Гидрохлорид 2-(5-циклопропил-2*H*-тетразол-2-ил)этан-1-амина (АМ-16.2)

Указанное в заголовке соединение получают из 5-циклопропил-2*H*-1,2,3,4-тетразола, следуя последовательности реакций, описанной для **АМ-16.1**, с использованием K_2CO_3 взамен Cs_2CO_3. ЖХ-МС I: t_R = 0.44 мин; $[M+H]^+$ = 154.25.

2-(3-Этинилфенил)этан-1-амин.ТФУ (АМ-17.1)

Стадия 1: *трет*-Бутил (3-бромфенэтил)карбамат получают из 2-(3-бромфенил)этан-1-амина по аналогии с методикой, описанной для АМ-3.1, стадия 1. ЖХ-МС В: t_R = 1.00 мин; $[M+H-Me]^+$ = 285.12.

Стадия 2: Дегазированную смесь *трет*-бутил (3-бромфенэтил)карбамата (10.51 г, 35 ммоль), триметилсилилацетилена (14.8 мл, 105 ммоль), XPhos Pd G2 (1.38 г, 1.75 ммоль) и TEA (14.6 мл, 105 ммоль) в ДМФА (120 мл) перемешивают при 60°C в течение 18 ч. РС распределяют между водой и Et_2O и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют Et_2O (2x) и объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 60% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (3-((триметилсилил)этинил)фенэтил)карбамата в виде коричневого масла. ЖХ-МС В: t_R = 1.13 мин; $[M+H-^tBu]^+$ = 262.27.

Стадия 3: ТФУ (15 мл, 196 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (3-((триметилсилил)этинил)фенэтил)карбамата (10.36 г, 32.6 ммоль) в ДХМ (100 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток упаривают совместно с ДХМ (2x) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.49 мин; $[M+H]^+$ = 146.19.

Гидрохлорид 2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-амина (АМ-18.1)

Стадия 1: HATU (11.82 г, 31.1 ммоль) при КТ добавляют к раствору boc-бета-Ala-OH (5.0 г, 25.9 ммоль), бисульфата *о*-метилизомочевины (4.5 г, 25.9 ммоль) и DIPEA (18.1 мл, 104 ммоль) в ДМФА (150 мл), и РС перемешивают при

КТ в течение 1.5 ч. К РС добавляют воду и EtOAc, затем два слоя разделяют и неорг. слой экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют с получением сырого продукта, который очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 100% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (3-((имино(метокси)метил)амино)-3-оксопропил)карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.64 мин; $[M+H]^+$ = 246.36.

Стадия 2: 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (8.96 мл, 59.3 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (3-((имино(метокси)метил)амино)-3-оксопропил)карбамата (6.19 г, 24.7 ммоль) и NBS (10.56 г, 59.3 ммоль) в EtOAc (120 мл), и РС перемешивают в течение 5 ч. Добавляют дополнительные количества 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (1.85 мл, 12.4 ммоль) и NBS (2.2 г, 12.4 ммоль), и перемешивание продолжают в течение 16 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат промывают водой, насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ и соляным раствором, и затем упаривают досуха. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 100% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.75 мин; $[M+H]^+$ = 244.33.

Стадия 3: 4M HCl в диоксане (0.62 мл, 2.47 ммоль) при КТ добавляют к раствору *трет*-бутил (2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамата (150 мг, 0.62 ммоль) в ДХМ (2 мл), и РС перемешивают в течение 4 дня при КТ, и затем при 50°C в течение 6 ч. Смесь упаривают с получением указанного в заголовке соединения **A-18.1** (79 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R =0.35 мин; $[M+H]^+$ = 144.21.

Гидрохлорид 2-(4-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)этан-1-амина (AM-19.1)

Стадия 1: $Pd(OAc)_2$ (17.1 мг, 0.076 ммоль) при КТ добавляют к раствору *трет*-бутил *N*-[2-(4-бром-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)этил]карбамата (291 мг, 1 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (112 мг, 1.3 ммоль), среднего фосфата калия (758 мг, 3.5 ммоль) и трициклогексилфосфина (45.1 мг, 0.156 ммоль) в толуоле (22 мл) и воде (0.22 мл). Смесь нагревают до 100°C в течение 18 ч. РС дают охладиться до КТ, затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 40% EtOAc в гепт. с R_f= 0.27 в гепт./EtOAc 7:3) дает *трет*-бутил (2-(4-циклопропил-2*H*-1,2,3-

триазол-2-ил)этил)карбамат (194 мг, 77%) в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.82 мин; $[M+H]^+$ = 253.34.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (4.9 мл, 19.6 ммоль) при КТ добавляют к раствору *трет*-бутил (2-(4-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)этил)карбамата (550 мг, 1.96 ммоль) в ДХМ (3.4 мл). РС перемешивают при КТ в течение 30 мин, затем РС концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **АМ-19.1** (432 мг, 98%) в виде белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.37 мин; $[M+H]^+$ = 153.11.

Трифторацетат 2-(2-аминоэтил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонитрила (АМ-19.2)

Стадия 1: Комплекс ангидрид винилбороновой кислоты - пиридин (355 мг, 1.47 ммоль) и 2M водн. р-р K_2CO_3 (2.5 мл) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил *N*-[2-(4-бром-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)этил]карбамата (429 мг, 1.47 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7 мл), и РС продувают Ar в течение 10 мин, после чего добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (34.8 мг, 0.03 ммоль). Смесь нагревают до 80°C в течение 18 ч. РС охлаждают до КТ, фильтруют, и фильтрат распределяют между водой и EtOAc, и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x) и объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) с получением *трет*-бутил (2-(4-винил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)карбамата в виде коричневого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.81 мин; $[M+H]^+$ = 239.14.

Стадия 2: $KMnO_4$ (401 мг, 1.0 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (2-(4-винил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)карбамата (118 мг, 0.50 ммоль) в смеси 1:1 вода:ацетон (6 мл), и РС перемешивают в течение 18 ч. РС фильтруют и упаривают в вакууме, и сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) с получением 2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.61 мин; $[M+H]^+$ = 257.11.

Стадия 3: HATU (294 мг, 0.77 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (66 мг, 0.26 ммоль) в ДМФА (1 мл), РС перемешивают в течение 1 ч, затем добавляют 25% водн. NH_3 (0.99 мл, 6.4 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 1 ч. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с

получением *трет*-бутил (2-(4-карбамоил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.58 мин; $[M+H]^+$ = 256.13.

Стадия 4: Реагент Бургесса (97 мг, 0.38 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (2-(4-карбамоил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)карбамата (49 мг, 0.19 ммоль) в ДХМ (2 мл), и РС перемешивают в течение 18 ч. РС выливают в воду, разбавляют ДХМ и экстрагируют. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) с получением *трет*-бутил (2-(4-циано-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)карбамата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.80 мин; $[M+H]^+$ = 238.14.

Стадия 5: Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил (2-(4-циано-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для АМ-17.1, стадия 3. ЖХ-МС B: t_R = 0.22 мин; $[M+H]^+$ = 138.16.

2-(4-Этинил-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этан-1-амин (АМ-19.3)

Стадия 1: 60% дисперсию NaH в минеральном масле (1.48 г, 37 ммоль) при 0°C порциями добавляют к р-ру 4,5-дибром-2H-1,2,3-триазола (4.0 г, 17.6 ммоль) в ДМФА (120 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин, после чего обратно охлаждают до 0°C. Порциями добавляют N-(2-бромэтил)фталимид (9.9 г, 37 ммоль), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 42 ч. РС гасят в ледяной воде и осадок собирают путем фильтрования. Остаток на фильтре промывают Et_2O с получением 2-(2-(4,5-дибром-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.98 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: $ZnMe_2$ (2 M в PhMe, 0.50 мл, 1.0 ммоль) при КТ по каплям добавляют к р-ру 2-(2-(4,5-дибром-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1.25 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$.ДХМ (10 мг, 0.013 ммоль) в диоксане (2 мл), и РС нагревают до 70°C и перемешивают в течение 3 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между водой и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением 2-(2-(4-бром-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-

ил)этил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.92 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 3: Дегазированную смесь 2-(2-(4-бром-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (85 мг, 0.25 ммоль), (*трет*-бутилдиметилсилил)ацетилена (73 мг, 0.51 ммоль), XPhos Pd G2 (20 мг, 0.03 ммоль) и KOAc (75 мг, 0.76 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивают при 70°C в течение 30 мин. РС фильтруют через фильтр Ватмана и непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением 2-(2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)этинил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.32 мин; $[M+H]^+$ = 395.29.

Стадия 4: Моногидрат гидразина (0.18 мл, 2.43 ммоль) при КТ добавляют к раствору 2-(2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)этинил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (32 мг, 0.08 ммоль) в EtOH (1 мл), и РС нагревают с обратным холодильником в течение 2.5 ч. РС охлаждают до КТ и добавляют MeCN. Полученную в результате суспензию фильтруют и остаток на фильтре отбрасывают. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)этинил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этан-1-амина в виде желтого масла. ЖХ-МС I: t_R = 1.14 мин; $[M+H+MeCN]^+$ = 306.14.

Стадия 5: 1M водн. р-р NaOH (0.25 мл, 0.25 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)этинил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этан-1-амина (26 мг, 0.1 ммоль) в EtOH (0.75 мл), и РС нагревают до 60°C в течение 3 ч. РС концентрируют и затем добавляют воду и ДХМ. Слои разделяют и водн. фазу экстрагируют ДХМ (1x). Объединенные орг. слои сушат на фазоразделителе и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.51 мин; $[M+H]^+$ = 151.22.

Гидрохлорид 2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этан-1-амина (АМ-20.1)

Стадия 1: В пробирке для микроволновой печи ангидрид фталевой кислоты (354 мг, 2.36 ммоль) при КТ добавляют к суспензии **АМ-13.1** (402 мг, 2.25 ммоль) и DIPEA (0.47 мл, 2.7 ммоль) в диоксане (12 мл). Пробирку закупоривают и нагревают до 100°C в течение 48 ч. К РС добавляют воду, смесь подкисляют 1M HCl и продукт экстрагируют EtOAc, сушат ($MgSO_4$), фильтруют

и концентрируют с получением 2-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (718 мг) в виде белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R =0.85 мин; $[M+H]^+$ = 273.09.

Стадия 2: Selectfluor (1.07 г, 2.87 ммоль) при 40°C добавляют к раствору 2-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (710 мг, 2.61 ммоль) в тетраметиленсульфоне (21.7 мл, 226 ммоль), и РС нагревают до 120°C в течение 18 ч. Полученному в результате темно-коричневому раствору дают охладиться до приблизительно 50°C, и затем РС выливают в предварительно перемешанную H_2O (30 мл) с последующим добавлением EtOAc (10 мл). Два слоя разделяют и неорг. слой экстрагируют EtOAc (5 мл). Объединенный орг. слой промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) дает 2-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион (89 мг, 12%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.90 мин; $[M+H]^+$ = 291.02.

Стадия 3: Моногидрат гидразина (0.222 мл, 2.93 ммоль) при КТ добавляют к раствору 2-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (85 мг, 0.293 ммоль) в EtOH (3 мл), и РС нагревают до 80°C в течение 1 ч. РС охлаждают до КТ и наблюдают образования белого осадка. Добавляют эфир и твердое вещество (побочный продукт) растирают и затем отфильтровывают. Фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **АМ-20.1** (40 мг, 85%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.33 мин; $[M+H]^+$ = 161.08.

Общий метод 1 синтеза структурных блоков А

***трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноат (А-1.1)**

Стадия 1: HATU (4.53 г, 11.9 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного бета-*трет*-бутилового эфира Fmoc-L-аспарагиновой кислоты (5.0 г, 11.9 ммоль), 3-метоксифенэтиламина (АМ-1.4, 2.0 г, 13.1 ммоль) и DIPEA (4.08 мл, 23.8 ммоль) в ДМФА (40 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. РС распределяют между водой и EtOAc, и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x), и объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 80% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (S)-3-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-

((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.12 мин; $[M+H]^+$ = 545.11.

Стадия 2: Пиперидин (4.95 мл, 49.5 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (S)-3-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (5.45 г, 9.9 ммоль) в ДХМ (60 мл), и РС перемешивают в течение 2 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток непосредственно очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 100:2:0.5 ДХМ:MeOH:NH_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.67 мин; $[M+H]^+$ = 323.34.

В Таблице A-1 ниже перечислены структурные блоки A, которые получают по аналогии с 2-х стадийной последовательностью, описанной выше для A-1.1.

Таблица A-1

№	Исходное вещество	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
A-1.2	Гидрохлорид 2-(хроман-7-ил)этан-1-амина (AM-2.4)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(хроман-7-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.86 I	349.21
A-1.3	Гидрохлорид 2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-амина (AM-2.5)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.81 I	335.24
A-1.4	2-(4-Бромфенил)этан-1-амин (AM-1.12)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((4-бромфенэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.90 I	371.13
A-1.5	Гидрохлорид 2-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил)этан-1-амина (AM-2.21)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-оксо-4-((2-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил)этил)амино)бутаноат	0.93 I	363.21
A-1.6	Гидрохлорид 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-амина (AM-2.6)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.66 B	351.47

A-1.7	Гидрохлорид 2-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)этан-1-амина (AM2.7)	*трет*-Бутил (*S*)-4-((4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)амино)-3-амино-4-оксобутаноат	0.69 B	360.45
A-1.8	Гидрохлорид 2-(3-метилизоксазол-5-ил)этан-1-амина (AM-1.40)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.64 I	298.26
A-1.9	2-(3-Бромфенил)этан-1-амин	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3-бромфенэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.73 B	371.36
A-1.10	2-(3-(Дифторметокси)фенил)этан-1-амин (AM-1.57)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3-(дифторметокси)фенэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.73 B	359.45
A-1.11	2-(5,6-Дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этан-1-амин (AM-1.49)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.64 B	340.15
A-1.12	2-(3-Этоксифенил)этан-1-амин (AM-1.58)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3-этоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.90 I	337.25
A-1.13	(*RS*)-2-(5,5-Диметилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)этан-1-амин (AM-1.59)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-((*RS*)-5,5-диметилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.88 I	329.27
A-1.14	Гидрохлорид 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амина	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.67 B	337.20
A-1.15	2-(3,5-Диметоксифенил)этан-1-амин (AM-1.7)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3,5-диметоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.69 B	353.20
A-1.16	Гидрохлорид 2-	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-	0.65	334.35

	(бензо[d]оксазол-2-ил)этан-1-амина (АМ-1.3)	(бензо[d]оксазол-2-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	B	
A-1.17	Гидрохлорид 2-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)этан-1-амина (АМ-2.8)	*трет*-Бутил (*S*)-4-((3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)амино)-3-амино-4-оксобутаноат	0.69 B	360.51
A-1.18	2-(5-Циклопропилизоксазол-3-ил)этан-1-амин (АМ-1.33)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.76 I	324.27
A-1.19	Гидрохлорид 2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этан-1-амина (АМ-1.26)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.70 I	325.31
A-1.20	2-(2,6-Дифторфенил)этан-1-амин (АМ-1.22)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2,6-дифторфенэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.87 I	329.26
A-1.21	Гидрохлорид 2-(4-(пиримидин-2-ил)фенил)этан-1-амина (АМ-2.12)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-оксо-4-((4-(пиримидин-2-ил)фенэтил)амино)бутаноат	0.66 B	371.22
A-1.22	Гидрохлорид 2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-амина (АМ-1.35)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.72 I	325.29
A-1.23	2-(3-(Метокси-d3)фенил)этан-1-амин (АМ-3.2)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3-(метокси-d3)фенэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.82 I	326.33
A-1.24	Гидрохлорид 2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этан-1-амина (АМ-5.2)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.73 I	324.31

A-1.25	4-Этилфенэтиламин (AM-1.10)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((4-этилфенэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.98 I	321.38
A-1.26	2-(3-(1,1-Дифторэтил)фенил)этан-1-амин (AM-2.22)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3-(1,1-дифторэтил)фенэтил)амино)-4-оксобутаноат	2.0 J	357.1
A-1.27	Дигидрохлорид 2-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)этан-1-амин (AM-2.11)	*трет*-Бутил бутил (S)-3-амино-4-оксо-4-((3-(пиримидин-2-ил)фенэтил)амино)бутаноат	0.66 B	371.23
A-1.28	Гидрохлорид 2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этан-1-амина (AM-13.1)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.68 I	314.36
A-1.29	Гидрохлорид 2-(3-(метокси-d3)изоксазол-5-ил)этан-1-амина (AM-13.2)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(3-(метокси-d3)изоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.67 I	317.39
A-1.30	Гидрохлорид 2-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1-амина (AM-2.23)	*трет*-Бутил (S)-3-амино-4-((2-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.69 I	324.36
A-1.31	2-(3-(Трифторметил)изоксазол-5-ил)этан-1-амин (AM-1.84)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-оксо-4-((2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)этил)амино)бутаноат	0.85 I	352.23
A-1.32	2-(3-(Дифторметил)изоксазол-5-ил)этан-1-амин (AM-5.3)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.75 I	334.32
A-1.33	Гидрохлорид бут-3-ин-1-амина (AM-1.86)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-(бут-3-ин-1-иламино)-4-оксобутаноат	1.63 J	185.1 (-^{t}Bu)

A-1.34	Бензил 3-аминопропаноат 4-метилбензолсульфонат (АМ-1.87)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3-(бензилокси)-3-оксопропил)амино)-4-оксобутаноат	1.84 J	351.2
A-1.35	(*S*)-2-Амино-1-фенилэтан-1-ол (АМ-1.88)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-(((*S*)-2-гидрокси-2-фенилэтил)амино)-4-оксобутаноат	0.70 I	309.31
A-1.36	Гидрохлорид 2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-амина (АМ-18.1)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.62 I	315.44
A-1.37	Гидрохлорид 2-(5-циклопропил-2*H*-тетразол-2-ил)этан-1-амина (АМ-16.2)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(5-циклопропил-2Н-тетразол-2-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.96 I	325.47
A-1.38	Гидрохлорид 2-(4-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)этан-1-амина (АМ-19.1)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(4-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.59 B	324.03
A-1.39	2-Амино-1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол (АМ-1.90)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-(((*R*)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-гидроксиэтил)амино)-4-оксобутаноат (хиральное разделение перед снятием F-moc защиты)	0.53 A	341.28
A-1.40	2-Амино-1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этан-1-ол (АМ-1.90)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-(((*S*)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-гидроксиэтил)амино)-4-оксобутаноат (хиральное разделение перед	0.53 A	341.23

		снятием F-moc защиты)		
A-1.41	2-(2*H*-Бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)этан-1-амин (AM-1.91)	*трет*-Бутил (*S*)-4-((2-(2*H*-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)этил)амино)-3-амино-4-оксобутаноат	0.61 A	334.26
A-1.42	3-(Трифторметокси)пропан-1-амин (AM-1.92)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-оксо-4-((3-(трифторметокси)пропил)амино)бутаноат	0.63 A	315.24
A-1.43	3-(Дифторметокси)пропан-1-амин (AM-1.45)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((3-(дифторметокси)пропил)амино)-4-оксобутаноат	0.59 A	297.28
A-1.44	2-([1,2,4]Триазоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)этан-1-амин (AM-1.93)	*трет*-Бутил (S)-4-((2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)этил)амино)-3-амино-4-оксобутаноат	0.46 A	335.33
A-1.45	2-(1-(2-Метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)этан-1-амин (AM-1.94)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.53 A	341.31
A-1.46	Гидрохлорид 2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этан-1-амина (AM-20.1)	*трет*-Бутил (*S*)-3-амино-4-((2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат	0.71 I	332.50

Общий метод 2 синтеза структурных блоков A

Гидрохлорид 4-аллил 1-бензил L-аспартата (A-2.1)

Стадия 1: Бензилбромид (2.15 мл, 17.7 ммоль) при КТ добавляют к смеси сложного бета-аллилового эфира Boc-L-аспарагиновой кислоты (5.0 г, 17.7 ммоль) и $KHCO_3$ (1.8 г, 17.7 ммоль) в ДМФА (30 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между H_2O и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют

EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 4-аллил 1-бензил (*трет*-бутоксикарбонил)-L-аспартата в виде желтого масла. ЖХ-МС В: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 364.45.

Стадия 2: 4М HCl в диоксане (17.7 мл, 71 ммоль) добавляют к р-ру 4-аллил 1-бензил (*трет*-бутоксикарбонил)-L-аспартата (6.43 г, 17.7 ммоль) в диоксане (40 мл), и РС перемешивают в течение 5 ч при КТ. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток растирают с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.61 мин; $[M+H]^+$ = 264.34.

Гидрохлорид аллил (*S*)-3-амино-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (А-2.2)

Стадия 1: Аллил (*S*)-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутаноат получают из (S)-4-(аллилокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутановой кислоты по аналогии с методикой, описанной для А-1.1, стадия 1. ЖХ-МС В: t_R = 0.94 мин; $[M+H]^+$ = 421.16.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получают из (S)-4-(аллилокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутановой кислоты по аналогии с методикой, описанной для А-2.1, стадия 2. ЖХ-МС В: t_R = 0.61 мин; $[M+H]^+$ = 321.20.

В Таблице А-2 ниже перечислены структурные блоки А, которые получают по аналогии с 2-х стадийной последовательностью, описанной выше для А-2.2.

Таблица А-2

№	Исходное вещество	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
А-2.3	(*S*)-4-(Аллилокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутановая кислота	Гидрохлорид аллил (*S*)-3-амино-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата	0.74 I	307.21
А-2.4	(*S*)-4-(Аллилокси)-2-((*трет*-	Гидрохлорид аллил (*S*)-3-амино-4-((2-(3-	0.57 I	282.21

	бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутановая кислота	метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата		

Общий метод 1 синтеза структурных блоков B

Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-4,6-диметоксибензоата (B-1.1)

Стадия 1: $KHCO_3$ (1.6 г, 15.8 ммоль) и бензилбромид (2.1 мл, 17.3 ммоль) добавляют к р-ру 2-гидрокси-4,6-диметоксибензойной кислоты (3 г, 14.4 ммоль) в ДМФА (40 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между водой и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 40% EtOAc в гепт.) с получением бензил 2-гидрокси-4,6-диметоксибензоата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 289.23.

Стадия 2: DIAD (3.0 мл, 15 ммоль) при 0°C добавляют к смеси 2-гидрокси-4,6-диметоксибензоата (3.16 г, 10.7 ммоль), *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (4.12 г, 16.1 ммоль) и PPh_3 (4.27 г, 16.1 ммоль) в ТГФ (40 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч при КТ. Смесь концентрируют и остаток непосредственно очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 100% EtOAc в гепт.) с получением бензил (*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-4,6-диметоксибензоата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.16 мин; $[M+H]^+$ = 522.26.

Стадия 3: 4M HCl в диоксане (21 мл, 86.3 ммоль) добавляют к р-ру бензил (*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-4,6-диметоксибензоата (4.64 г, 8.63 ммоль) в диоксане (40 мл), и РС перемешивают в течение 5 ч при КТ. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток растирают с Et_2O (3x) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.84 мин; $[M+H]^+$ = 422.36.

В Таблице B-1 ниже перечислены структурные блоки B, которые получают по аналогии с 3-х стадийной последовательностью, описанной выше для B-1.1. В случаях, когда HCl соль обладает высокой гигроскопичностью, амин подвергают

обработке основанием для высвобождения указанного амина в виде свободного основания.

Таблица B-1

№	Исходное вещество	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
B-1.2	2-Гидрокси-6-метилбензойная кислота	Бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-метилбензоат	2.28 J	376.2
B-1.3	2-Гидрокси-5-метилбензойная кислота	Бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-5-метилбензоат	1.83 F	376.2
B-1.4	2-Гидрокси-4-метилбензойная кислота	Бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-4-метилбензоат	1.83 F	376.2
B-1.5	2-Гидрокси-6-метоксибензойная кислота	Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-метоксибензоата	1.06 I	392.14
B-1.6	2-Гидрокси-5-метоксибензойная кислота	Бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-5-метоксибензоат	2.26 J	392.2
B-1.7	2-Гидрокси-4-метоксибензойная кислота	Бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-4-метоксибензоат	2.88 F	392.2
B-1.8	5-Хлор-2-гидроксибензойная кислота	Бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-5-хлорбензоат	1.80 F	396.1
B-1.9	5-Фтор-2-гидроксибензойная кислота	Бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-5-фторбензоат	2.29 J	380.2
B-1.10	4-Гидрокси-6-метилникотиновая кислота	Дигидрохлорид бензил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-метилникотината	2.08 J	377.1

B-1.11	2-Гидрокси-4,5-диметоксибензойная кислота	Бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоат	1.75 F	422.2
B-1.12	3-Гидрокси-2-нафтойная кислота	Гидрохлорид бензил (*R*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-нафтоата	1.83 F	412.2
B-1.13	2-Гидрокси-1-нафтойная кислота	Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-1-нафтоата	0.88 B	412.37
B-1.14	3-Гидроксихинолин-4-карбоновая кислота	Дигидрохлорид бензил (*R*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)хинолин-4-карбоксилата	0.83 B	413.34
B-1.16	6-Гидрокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота	Гидрохлорид бензил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата	0.84 B	406.13
B-1.19	6-Фтор-3-гидроксихинолин-4-карбоновая кислота	Дигидрохлорид бензил (*R*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоксилата	1.12 I	431.24
B-1.20	8-Фтор-3-гидроксихинолин-4-карбоновая кислота	Дигидрохлорид бензил (*R*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)-8-фторхинолин-4-карбоксилата	0.83 B	431.19
B-1.21	2-Фтор-6-гидроксибензойная кислота	Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-фторбензоата	0.83 B	380.15
B-1.22	2-Гидрокси-4-метоксибензойная кислота	Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-4-метоксибензоата	0.87 B	392.27
B-1.23	3-Гидроксихинолин-4-карбоновая кислота	Дигидрохлорид бензил (*S*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)хинолин-4-карбоксилата	1.07 I	413.24
B-1.26	6-Хлор-3-гидроксихинолин-4-	Дигидрохлорид бензил (*R*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-	0.94 D	447.09

	карбоновая кислота	хлорхинолин-4-карбоксилата		

Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-этоксибензоата (B-1.17)

Стадия 1: Бензилбромид (0.92 мл, 7.6 ммоль) при КТ добавляют к смеси 2,6-дигидроксибензойной кислоты (1.0 г, 6.3 ммоль) и $NaHCO_3$ (582 мг, 6.9 ммоль) в ДМФА (16 мл), и РС нагревают до 60°C в течение 6 ч. РС распределяют между водой и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 10% EtOAc в гепт.) с получением бензил 2,6-дигидроксибензоата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.98 мин; $[M+H]^+$ = 245.35.

Стадия 2: Этилйодид (0.086 мл, 1.1 ммоль) при КТ добавляют к смеси бензил 2,6-дигидроксибензоата (376 мг, 1.1 ммоль) и Cs_2CO_3 (351 мг, 1.1 ммоль) в ДМФА (15 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС распределяют между водой и EtOAc, и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 10% EtOAc в гепт.) с получением бензил 2-этокси-6-гидроксибензоата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 273.29.

Стадии 3-4: Указанное в заголовке соединение получают из бензил 2-этокси-6-гидроксибензоата, следуя стадиям 2&3, описанным для B-1.1. ЖХ-МС B: t_R = 0.85 мин; $[M+H]^+$ = 406.40.

Бензил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинат (B-1.18)

Стадия 1: CDI (615 мг, 3.8 ммоль) добавляют к р-ру 4-гидрокси-2-метоксиникотиновой кислоты (452 мг, 2.7 ммоль) в ДМФА (5 мл), и РС нагревают до 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C добавляют дополнительное количество ДМФА (5 мл), бензиловый спирт (0.5 мл, 4.8 ммоль) и NaH (118 мг, 2.95 ммоль), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 16 ч. РС распределяют между 1 н. HCl и ДХМ, и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (1x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой

продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 35% EtOAc в гепт.) с получением бензил 4-гидрокси-2-метоксиникотината в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 2.07 мин; $[M+H]^+$ = 260.0.

Стадия 2: Бензил (*R*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинат получают из бензил 4-гидрокси-2-метоксиникотината и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 2.34 мин; $[M+H]^+$ = 493.2.

Стадия 3: ТФУ (3.65 мл, 4.77 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру бензил (*R*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотината (235 мг, 0.48 ммоль) в ДХМ (6 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 3 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между ДХМ и насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (1x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЖХ-МС I: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 393.15.

(*R*)-2-(2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)-3-(пиридин-2-ил)пропокси)-1-нафтойная кислота (B-1.24)

Стадия 1: Бензил 2-гидрокси-1-нафтоат получают из 2-гидрокси-1-нафтойной кислоты по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 1. ЖХ-МС B: t_R = 1.08 мин; $[M+H]^+$ = 279.51.

Стадия 2: (*R*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(пиридин-2-ил)пропановую кислоту (500 мг, 1.8 ммоль) при 0°C добавляют к суспензии LAH (85 мг, 2.2 ммоль) в Et_2O (13 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. РС охлаждают до 0°C и гасят посредством EtOAc, после чего добавляют насыщ. водн. р-р соли Рошеля, и энергичное перемешивание поддерживают в течение 30 мин, после чего слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (3x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата в виде желтого масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.63 мин; $[M+H]^+$ = 253.22.

Стадия 3: Бензил (*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(пиридин-2-ил)пропокси)-1-нафтоат получают из продуктов вышеупомянутых стадий 1&2 по

аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 2. ЖХ-МС I: t_R = 1.23 мин; $[M+H]^+$ = 514.18.

Стадия 4: Р-р бензил (*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(пиридин-2-ил)пропокси)-1-нафтоата (108 мг, 0.17 ммоль) в MeOH (3 мл) вакуумируют/продувают с помощью N_2 (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (18 мг, 10 мол.%). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 2 ч. РС фильтруют через набивку целита и фильтрат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.48 мин; $[M+H]^+$ = 423.23.

(*R*)-3-(3-(Бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропокси)хинолин-4-карбоновая кислота (B-1.25)

Стадия 1: Р-р TMS-диазометана (2M в Et_2O, 0.6 мл, 1.2 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру (*R*)-3-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (128 мг, 0.4 ммоль) в MeOH (2 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. РС затем очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением метил (*R*)-3-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропаноата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.08 мин; $[M+H]^+$ = 336.25.

Стадия 2: $NaBH_4$ (30 мг, 0.78 ммоль) при 0°C добавляют к смеси метил (*R*)-3-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (130 мг, 0.39 ммоль) в EtOH (1 мл) и H_2O (1 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 16 ч. РС затем очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением *трет*-бутил (R)-(1-(бензо[b]тиофен-3-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.97 мин; $[M+H]^+$ = 308.16.

Стадия 3: Бензил 3-гидроксихинолин-4-карбоксилат получают из 3-гидроксихинолин-4-карбоновой кислоты по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 1. ЖХ-МС B: t_R = 0.95 мин; $[M+H]^+$ = 280.19.

Стадия 4: Бензил (*R*)-3-(3-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропокси)хинолин-4-карбоксилат получают из продуктов вышеупомянутых стадии 2&3 по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 2. ЖХ-МС I: t_R = 0.85 мин; $[M+H]^+$ = 569.24.

Стадия 5: $LiOH.H_2O$ (20 мг, 0.48 ммоль) добавляют к смеси бензил (*R*)-3-(3-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропокси)хинолин-

4-карбоксилата (136 мг, 0.24 ммоль) в смеси 2:1 ТГФ:H_2O (3 мл), и РС нагревают до 50°C в течение 16 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между 1М водн. р-ром HCl и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.96 мин; $[M+H]^+$ = 479.23.

Дигидрохлорид бензил (*R*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)-5-фторхинолин-4-карбоксилата (B-1.27)

Стадия 1: 4-Фториндолин-2,3-дион (4.8 г, 27.6 ммоль) при КТ добавляют к р-ру KOH (18.6 г, 331 ммоль) в воде (80 мл) с последующим добавлением бромпировиноградной кислоты (6.47 г, 38 ммоль), и РС перемешивают в течение 16 ч. Добавляют дополнительные количества KOH (4.6 г, 83 ммоль) и бромпировиноградной кислоты (2.88 г, 17.3 ммоль) и перемешивание продолжают в течение еще 16 ч. РС выливают в 1М водн. р-р HCl, и полученный в результате осадок собирают путем фильтрования и промывают водой и EtOAc, и затем сушат в вакуумном сушильном шкафу при 40°C с получением 5-фтор-3-гидроксихинолин-4-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.39 мин; $[M+H]^+$ = 208.09.

Стадии 2-4: Указанное в заголовке соединение получают из 5-фтор-3-гидроксихинолин-4-карбоновой кислоты, следуя последовательности реакций, описанной для B-1.1. ЖХ-МС B: t_R = 0.83 мин; $[M+H]^+$ = 431.14.

Общий метод 2 синтеза структурных блоков B

Гидрохлорид метил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-фторбензоата (B-2.1)

Стадия 1: Метил (*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-6-фторбензоат получают из метил 2-фтор-6-гидроксибензоата и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 2.28 мин; $[M-Boc+H]^+$ = 304.1.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 3. ЖХ-МС J: t_R = 1.95 мин; $[M+H]^+$ = 304.1.

В Таблице B-2 ниже перечислены структурные блоки B, которые получают по аналогии с 2-х стадийной последовательностью, описанной выше для B-2.1. В случаях, когда HCl соль обладает высокой гигроскопичностью, амин подвергают обработке основанием для высвобождения указанного амина в виде свободного основания.

Таблица B-2

№	Исходное вещество	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
B-2.2	Этил 2-хлор-6-гидроксибензоат	Гидрохлорид этил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-хлорбензоата	2.05 J	334.1
B-2.3	Этил 4-гидрокси-2-метилтиазол-5-карбоксилат	Гидрохлорид этил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метилтиазол-5-карбоксилата	2.00 J	321.1
B-2.4	Метил 3-гидрокситиофен-2-карбоксилат	Гидрохлорид метил (R)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)тиофен-2-карбоксилата	1.94 J	292.0
B-2.13	Метил 2-гидрокси-5-метоксибензоат	Гидрохлорид метил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-5-метоксибензоата	0.73 B	316.31
B-2.14	Этил 2-гидроксибензоат	Гидрохлорид этил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)бензоата	0.99 I	300.29

Гидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метилбензо[d]оксазол-7-карбоксилата (B-2.5)

Стадия 1: Азотную кислоту (0.36 мл, 6.0 ммоль) при 0°C осторожно добавляют к р-ру метил 2,6-дигидроксибензоата (1.0 г, 6.0 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. РС выливают в холодную воду, и осадок собирают путем фильтрования и промывают дополнительным количеством холодной воды, после чего сушат в

вакууме с получением метил 2,6-дигидрокси-3-нитробензоата в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.75 мин; Ионизация отсутствует. ^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ: 11.73 (s, 1 H), 10.94 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 9.4 Гц, 1 H), 6.60 (d, J = 9.4 Гц, 1 H), 3.81 (s, 3 H).

Стадия 2: 4М HCl в диоксане (1.45 мл, 5.8 ммоль) добавляют к суспензии метил 2,6-дигидрокси-3-нитробензоата (500 мг, 2.3 ммоль) в триэтилортоацетате (13.5 мл, 72 ммоль), и РС вакуумируют/продувают с помощью N_2 (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (173 мг, 7 мол.%). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 16 ч. РС фильтруют через набивку целита и фильтрат концентрируют в вакууме с получением метил 6-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазол-7-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.78 мин; $[M+H]^+$ = 208.32. ^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ: 10.69 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.7 Гц, 1 H), 6.96 (d, J = 8.7 Гц, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H).

Стадии 3-4: Указанное в заголовке соединение получают из метил 6-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазол-7-карбоксилата, следуя последовательности реакций, описанной для В-2.1. ЖХ-МС В: t_R = 0.69 мин; $[M+H]^+$ = 341.35. Примечание: Указанное в заголовке соединение является нестабильным, и его не следует хранить в течение длительного периода.

Гидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)бензо[d]оксазол-7-карбоксилата (В-2.6)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя последовательности реакций, описанной для В-2.5, с заменой триэтилортоацетата на триметилортоформиат на стадии 2. ЖХ-МС В: t_R = 0.66 мин; $[M+H]^+$ = 327.27. Примечание: Указанное в заголовке соединение является нестабильным, и его не следует хранить в течение длительного периода.

Дигидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (В-2.7)

Стадия 1: Метиламин (2 М в MeOH, 7.9 мл, 15.8 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил 2,6-дифтор-3-нитробензоата (5.0 г, 22.6 ммоль) в MeOH (40 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток суспендируют в смеси ^{i}PrOH и воды и затем фильтруют. Остаток на фильтре промывают водой и сушат, после чего очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 20% EtOAc в гепт.) с получением метил 6-фтор-2-

(метиламино)-3-нитробензоата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.87 мин; $[M+H]^+$ = 229.38.

Стадия 2: 60% дисперсию NaH в минеральном масле (549 мг, 13.7 ммоль) при 0°C порциями добавляют к р-ру Boc-D-фенилаланинола (2.93 г, 11.4 ммоль) в ТГФ (60 мл), и после перемешивания в течение 10 мин, добавляют р-р метил 6-фтор-2-(метиламино)-3-нитробензоата (2.4 г, 10.4 ммоль) в ТГФ (10 мл). РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч, затем обратно охлаждают до 0°C и гасят водой. ТГФ упаривают в вакууме и оставшуюся водную фазу разбавляют дополнительным количеством воды и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт.) с получением метил (*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-(метиламино)-3-нитробензоата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.09 мин; $[M+H]^+$ = 460.26.

Стадии 3-4: Указанное в заголовке соединение получают из метил (*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-(метиламино)-3-нитробензоата, следуя последовательности реакций гидрирования/циклизации с последующим Boc-отщеплением, описанной для B-2.6. ЖХ-МС B: t_R = 0.54 мин; $[M+H]^+$ = 340.41.

Гидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксилата (B-2.8)

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2,4-дигидроксибензоата, следуя последовательности реакций, описанной для B-2.5. ЖХ-МС B: t_R = 0.70 мин; $[M+H]^+$ = 341.39.

Гидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (B-2.9)

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2,6-дифтор-3-нитробензоата, следуя последовательности реакций, описанной для B-2.7, с использованием триэтилортоацетата взамен триметилортоформиата. ЖХ-МС B: t_R = 0.50 мин; $[M+H]^+$ = 354.45.

Дигидрохлорид этил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (B-2.10)

Стадия 1: 2-Аминопиридин (7.08 г, 75 ммоль) суспендируют в диэтилброммалонате (38.5 мл, 226 ммоль) и нагревают до 100 °C в течение 1.5 ч. РС распределяют между водой и EtOAc, и слои разделяют. Орг. фазу отбрасывают и водн. фазу лиофилизируют с получением сырого продукта, который очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением этил 2-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата в виде кремового твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 0.41 мин; $[M+H]^+$ = 207.1.

Стадии 2-3: Указанное в заголовке соединение получают из этил 2-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-2.1. ЖХ-МС I: t_R = 0.91 мин; $[M+H]^+$ = 340.28.

Гидрохлорид метил (*R*)-5-(2-амино-3-фенилпропокси)-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксилата (B-2.11)

Стадии 1-2: Суспензию метил 2,5-дигидроксибензоата (1.02 г, 6.1 ммоль) и $MgSO_4$ (2.1 г, 17.5 ммоль) в Et_2O (10 мл) продувают аргоном в течение 10 мин, после чего добавляют Ag_2O (3.46 г, 14.9 ммоль), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС фильтруют через слой целита и фильтрат концентрируют в вакууме с получением сырого продукта метил 3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-карбоксилата, который повторно растворяют в PhMe (50 мл), после чего добавляют *н*-бутилвиниловый эфир (1.7 мл, 13.1 ммоль), и РС нагревают до 45°C в течение 19 ч. РС выливают в воду и фазы разделяют. Водн. фазу экстрагируют EtOAc (3x) и объединенные орг. фазы промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 1% - 50% EtOAc в гепт.) с получением метил 2-бутокси-5-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 2.23 мин; $[M+H]^+$ = 267.1.

Стадия 3: ТФУ (0.9 мл, 11.75 ммоль) добавляют к р-ру метил 2-бутокси-5-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксилата (761 мг, 2.86 ммоль) в PhMe (25 мл), и РС нагревают с обратным холодильником в течение 4.5 ч. РС выливают в воду и фазы разделяют. Водн. фазу экстрагируют EtOAc (3x) и объединенные орг. фазы промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 50% EtOAc в гепт.) с получением метил 5-

гидроксибензофуран-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 2.00 мин; Ионизация отсутствует. ^{1}H ЯМР (ДМСО) δ: 10.83 (bs, 1 H), 8.12 (d, J = 2.2 Гц, 1 H), 7.82 (d, J = 8.9 Гц, 1 H), 7.19 (d, J = 2.1 Гц, 1 H), 6.95 (d, J = 8.9 Гц, 1 H), 4.00 (s, 3 H).

Стадия 4: Р-р метил 5-гидроксибензофуран-4-карбоксилата (395 мг, 2.06 ммоль) и AcOH (1.3 мл, 22.5 ммоль) в EtOAc (20 мл) вакуумируют/продувают с помощью N_2 (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (109 мг, 5 мол.%). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 21 ч. РС фильтруют через набивку целита и фильтрат концентрируют в вакууме с получением метил 6-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазол-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 1.88 мин; $[M+H]^+$ = 195.0.

Стадии 5-6: Указанное в заголовке соединение получают из метил 5-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-2.1. ЖХ-МС J: t_R = 1.97 мин; $[M+H]^+$ = 328.1.

Гидрохлорид метил (*R*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-метоксипиколината (B-2.12)

Стадия 1: Cs_2CO_3 (2.4 г, 7.4 ммоль) и BnBr (1.31 мл, 11.1 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил 3-гидроксипиколината (0.94 г, 6.1 ммоль) в ДМФА (20 мл), и РС нагревают до 70°C в течение 2 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между водой и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 30% - 45% EtOAc в гепт.) с получением метил 3-(бензилокси)пиколината в виде коричневого масла. ЖХ-МС J: t_R = 1.86 мин; $[M+H]^+$ = 244.0.

Стадия 2: *m*CPBA (1.51 г, 6.1 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру метил 3-(бензилокси)пиколината (1.19 г, 4.9 ммоль) в ДХМ (10 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 16 ч. РС распределяют между насыщ. водн. р-ром $NaHSO_3$ и ДХМ, и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. экстракты промывают насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 1-оксида 3-(бензилокси)-2-(метоксикарбонил)пиридина в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.72 мин; $[M+H]^+$ = 260.0.

Стадия 3: Ac_2O (7.0 мл, 74.2 ммоль) добавляют к 1-оксиду 3-(бензилокси)-2-(метоксикарбонил)пиридина (1.27 г, 4.9 ммоль), и РС нагревают до 100°C в течение 1 ч. Добавляют дополнительное количество Ac_2O (7 мл, 74.2 ммоль) и нагревание продолжают в течение 2 ч. Добавляют EtOH (10 мл), и РС нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего охлаждают до КТ в течение ночи. РС концентрируют в вакууме и остаток подвергают азеотропной перегонке с PhMe (1x), после чего добавляют 2M NaOH в MeOH (10 мл) и РС нагревают до 80°C в течение 3 ч. MeOH упаривают в вакууме и оставшийся водн. остаток подкисляют 1M HCl, после чего экстрагируют ДХМ (4x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 3-(бензилокси)-6-гидроксипиколиновой кислоты в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС G: t_R = 2.74 мин; $[M+H]^+$ = 246.0.

Стадия 4: Ag_2CO_3 (4.5 г, 16.3 ммоль) и MeI (0.56 мл, 9.0 ммоль) добавляют к суспензии 3-(бензилокси)-6-гидроксипиколиновой кислоты (1.0 г, 4.1 ммоль) в ацетоне (60 мл), и РС нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. РС охлаждают до КТ и подкисляют 1M HCl, после чего концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между водой и ДХМ, и экстрагируют. Слои фильтруют и разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 70% EtOAc в гепт.) с получением метил 3-(бензилокси)-6-метоксипиколината в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 1.98 мин; $[M+H]^+$ = 274.2.

Стадия 5: Р-р метил 3-(бензилокси)-6-метоксипиколината (847 мг, 2.94 ммоль) в EtOH (20 мл) вакуумируют/продувают с помощью N_2 (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (157 мг, 5 мол.%). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 2 ч. РС фильтруют через набивку целита и фильтрат концентрируют в вакууме с получением метил 3-гидрокси-6-метоксипиколината в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.48 мин; Ионизация отсутствует.

Стадии 6-7: Указанное в заголовке соединение получают из метил 3-гидрокси-6-метоксипиколината по аналогии с методикой, описанной для B-2.1. ЖХ-МС J: t_R = 1.85 мин; $[M+H]^+$ = 317.2.

Гидрохлорид метил (*R*)-5-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метилбензо[d]оксазол-4-карбоксилата (B-2.15)

Указанное в заголовке соединение получают из метил 2,5-дигидроксибензоата, следуя последовательности реакций, описанной для B-2.5. ЖХ-МС D: t_R = 0.63 мин; $[M+H]^+$ = 341.37.

Дигидрохлорид метил (*R*)-3-(2-амино-3-фенилпропокси)изохинолин-4-карбоксилата (B-2.16)

Стадия 1: NBS (1.30 г, 7.3 ммоль) при 0°C порциями добавляют к р-ру изохинолин-3-амина (1.0 г, 6.9 ммоль) в ДХМ (20 мл) и EtOH (10 мл), и РС перемешивают в течение 30 мин, после чего нагревают до КТ в течение ночи. РС концентрируют в вакууме и остаток растирают с ДХМ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 25% - 40% EtOAc в гепт.) с получением 4-бромизохинолин-3-амина в виде коричневого твердого вещества. Последующее растирание с $^iPr_2O$ еще больше повышает его чистоту. ЖХ-МС J: t_R = 1.84 мин; $[M+H]^+$ = 223.0.

Стадия 2: Р-р 4-бромизохинолин-3-амина (796 мг, 3.6 ммоль) и DIPEA (1.87 мл, 10.7 ммоль) в ДМФА (10 мл) и MeOH (5 мл) вакуумируют/продувают CO (3x), после чего добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (261 мг, 0.36 ммоль). РС вакуумируют/продувают CO (3x) и перемешивают в атм. CO при 75°C в течение 20 ч. РС охлаждают до КТ и концентрируют в вакууме, и остаток распределяют между водой и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением метил 3-аминоизохинолин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.78 мин; $[M+H]^+$ = 203.1.

Стадия 3: Р-р $NaNO_2$ (135 мг, 2.0 ммоль) в H_2O (0.6 мл) при 0°C добавляют к суспензии метил 3-аминоизохинолин-4-карбоксилата (330 мг, 1.63 ммоль) в 2.5M водн. H_2SO_4 (4 мл, 10 ммоль), и РС перемешивают в течение 1.5 ч. РС нейтрализуют путем добавления 2M водн. NaOH и экстрагируют EtOAc (4x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением метил 3-гидроксиизохинолин-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 1.52 мин; $[M+H]^+$ = 204.0.

Стадии 4-5: Указанное в заголовке соединение получают из метил 3-гидроксиизохинолин-4-карбоксилата, следуя последовательности реакций, описанной для B-2.1. ЖХ-МС J: t_R = 1.97 мин; $[M+H]^+$ = 337.2.

Дигидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-5-карбоксилата (B-2.17)

Стадия 1: Br_2 (0.81 мл, 15.7 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к р-ру метил-3-гидроксипиколината (2.41 г, 15.7 ммоль) в воде (110 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение ночи. РС гасят 40% водн. р-ром бисульфита натрия и экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением метил 6-бром-3-гидроксипиколината в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС G: t_R = 3.19 мин; $[M+H]^+$ = 231.9.

Стадия 2: Метил (R)-6-бром-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)пиколинат получают из метил 6-бром-3-гидроксипиколината и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 2. ЖХ-МС F: t_R = 2.16 мин; $[M+H-{}^tBu]^+$ = 409.0.

Стадия 3: $Pd_2(dba)_3$ (483 мг, 0.53 ммоль) и XPhos (201 мг, 0.42 ммоль) при КТ добавляют к смеси метил (R)-6-бром-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)пиколината (5.0 г, 10.5 ммоль), бензилкарбамата (1.67 г, 11.1 ммоль) и Cs_2CO_3 (5.15 г, 15.8 ммоль) в диоксане (130 мл), и РС нагревают до 95°C и перемешивают в течение 48 ч. РС охлаждают до КТ, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме, после чего очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 40% EtOAc в гепт.) с получением метил (R)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)пиколината в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 2.24 мин; $[M+H]^+$ = 536.2.

Стадия 4: Р-р метил (R)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)пиколината (1.43 г, 2.19 ммоль) в EtOH (20 мл) продувают с помощью N_2/вакуумируют (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (70 мг, 0.07 ммоль). После выполнения инертизации еще три раза, подсоединяют баллон с H_2, и РС перемешивают при 55°C в течение 1 ч. Смесь фильтруют через набивку целита, промывая EtOH. Фильтрат концентрируют с получением метил (R)-6-амино-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-

фенилпропокси)пиколината в виде желтого масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.00 мин; $[M+H]^+$ = 402.2.

Стадия 5: 50% водн. р-р 2-хлорацетальдегида (0.475 мл, 3.74 ммоль) добавляют к смеси метил (R)-6-амино-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)пиколината (0.50 г, 1.25 ммоль) и $NaHCO_3$ (209 мг, 2.49 ммоль) в EtOH (15 мл), и РС нагревают до 70°С и перемешивают в течение 5 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между водой и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 50% - 100% EtOAc в гепт.) с получением метил (R)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)имидазо[1,2-a]пиридин-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 426.52.

Стадия 6: Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 3. ЖХ-МС J: t_R = 1.83 мин; $[M+H]^+$ = 326.2.

Общий метод 3 синтеза структурных блоков B

Дигидрохлорид этил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)никотината (B-3.1)

Стадия 1: H_2SO_4 (1.86 мл, 34.9 ммоль) при 0°С по каплям добавляют к р-ру 4-гидроксиникотиновой кислоты (5.0 г, 34.9 ммоль) в EtOH (50 мл), и РС нагревают с обратным холодильником в течение 3 д. После концентрирования в вакууме, к остатку осторожно добавляют насыщ. водн. р-р $NaHCO_3$, и твердое вещество отфильтровывают и сушат с получением этил 4-гидроксиникотината в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС D: t_R = 0.37 мин; $[M+H]^+$ = 168.05.

Стадия 2: Этил (*R*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)никотинат получают из этил 4-гидроксиникотината и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 2.17 мин; $[M+H]^+$ = 401.2.

Стадия 3: Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 3. ЖХ-МС B: t_R = 0.52 мин; $[M+H]^+$ = 301.28.

В Таблице B-3 ниже перечислены структурные блоки B, которые получают по аналогии с 3-х стадийной последовательностью, описанной выше для **B-3.1**. В случаях, когда HCl соль обладает высокой гигроскопичностью, амин подвергают обработке основанием для высвобождения указанного амина в виде свободного основания.

Таблица B-3

№	Исходное вещество	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
B-3.2	3-Гидрокси-изоникотиновая кислота	Дигидрохлорид этил (*R*)-3-(2-амино-3-фенил-пропокси)изоникотината	1.88 J	301.1

Общий метод 4 синтеза структурных блоков B

Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-(трифторметокси)бензоата (B-4.1)

Стадия 1: Р-р 3-(трифторметокси)фенола (5.0 г, 28.1 ммоль) в ТГФ (40 мл) при КТ по каплям добавляют к суспензии NaH (1.35 г, 33.7 ммоль) в ТГФ (50 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 15 мин, после чего по каплям добавляют метоксиметилбромид (2.98 мл, 36.5 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, РС гасят путем добавления насыщ. водн. р-ра Na_2CO_3, разбавляют небольшим количеством воды и экстрагируют $^iPr_2O$. Орг. фазу промывают $NaHCO_3$, соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 1-(метоксиметокси)-3-(трифторметокси)бензола в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.13 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: Р-р 1-(метоксиметокси)-3-(трифторметокси)бензола (3.0 г, 13.5 ммоль) в ТГФ (7 мл) при -78°C по каплям добавляют к р-ру sBuLi (1.4 M в циклогексане, 12.54 мл, 17.55 ммоль) в смеси ТГФ (10 мл) и циклогексана (15 мл), и РС перемешивают в течение 1.5 ч. РС гасят на свежемолотом сухом льду и затем нагревают до КТ. После перемешивания в течение 15 мин, добавляют

несколько капель MeOH, после чего РС концентрируют в вакууме. Промежуточное соединение карбоксилат лития растворяют в ДМФА (20 мл), после чего добавляют $KHCO_3$ (0.41 г, 4.1 ммоль) и бензилбромид (1.93 мл, 16.2 ммоль), и РС перемешивают в течение 18 ч. РС фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между водой и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 15% EtOAc в гепт.) с получением бензил 2-(метоксиметокси)-6-(трифторметокси)бензоата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.24 мин; $[M+H]^+$ = 357.1.

Стадия 3: ТФУ (2 мл, 26.1 ммоль) добавляют к р-ру бензил 2-(метоксиметокси)-6-(трифторметокси)бензоата (1.39 г, 3.9 ммоль) в ДХМ (20 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток упаривают совместно с ДХМ (2x) с получением бензил 2-гидрокси-6-(трифторметокси)бензоата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 2.22 мин; $[M-H]^-$ = 311.0.

Стадия 4: Бензил (*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-6-(трифторметокси)бензоат получают из бензил 2-гидрокси-6-(трифторметокси)бензоата и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 2.50 мин; $[M-Boc+H]^+$ = 446.1.

Стадия 5: Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 3. ЖХ-МС J: t_R = 2.30 мин; $[M+H]^+$ = 446.1.

В Таблице B-4 ниже перечислены структурные блоки B, которые получают по аналогии с 5-ти стадийной последовательностью, описанной выше для **B-4.1**. В случаях, когда HCl соль обладает высокой гигроскопичностью, амин подвергают обработке основанием для высвобождения указанного амина в виде свободного основания.

Таблица B-4

№	Исходное вещество	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
B-4.2	Бензо[d][1,3]диоксол-5-ол	Гидрохлорид бензил (*R*)-5-(2-амино-3-фенил-пропокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-карбоксилата	2.09 J	406.1
B-4.3	Бензо[d][1,3]диоксол-2,2-d2-5-ол	Гидрохлорид бензил (*R*)-5-(2-амино-3-фенил-пропокси)бензо[d][1,3]диоксол-4-карбоксилата-2,2-d2	2.16 J	408.2
B-4.4	2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ол	Гидрохлорид бензил (*R*)-5-(2-амино-3-фенилпропокси)-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-карбоксилата	2.31 J	442.1

Дигидрохлорид этил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метилникотината (B-4.5)

Стадия 1: NaH (370 мг, 9.26 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру 2-хлор-4-гидроксипиридина (1.0 г, 7.72 ммоль) в ДМФА (20 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 15 мин, после чего обратно охлаждают до 0°C. Добавляют хлорметилметиловый эфир (1.17 мл, 15.4 ммоль), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. РС гасят путем добавления насыщ. водн. р-ра Na_2CO_3, разбавляют небольшим количеством воды и экстрагируют Et_2O. Орг. фазу промывают $NaHCO_3$, соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением сырого продукта, который очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 100% EtOAc в гепт.) с получением 2-хлор-4-(метоксиметокси)пиридина в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.72 мин; $[M+H]^+$ = 174.09.

Стадия 2: nBuLi (2.5 M в гекс., 1.18 мл, 2.94 ммоль) при -78°C добавляют к р-ру 2-хлор-4-(метоксиметокси)пиридина (413 мг, 2.36 ммоль) в ТГФ (7 мл), и после перемешивания в течение 30 мин РС добавляют через канюлю в р-р

этилхлорформиата (0.23 мл, 2.36 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78°C и перемешивают в течение 1 ч при -78°C. РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч, после чего гасят посредством $NaHCO_3$ и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 70% EtOAc в гепт.) с получением этил 2-хлор-4-(метоксиметокси)никотината в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.82 мин; $[M+H]^+$ = 246.29.

Стадия 3: $ZnMe_2$ (2M в PhMe, 0.46 мл, 0.93 ммоль) при КТ по каплям добавляют к р-ру этил 2-хлор-4-(метоксиметокси)никотината (120 мг, 0.46 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$.ДХМ (3.8 мг, 0.005 ммоль) в диоксане (2 мл), и РС нагревают до 90°C и перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между водой и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением этил 4-(метоксиметокси)-2-метилникотината в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.71 мин; $[M+H]^+$ = 226.18.

Стадия 4: 4M HCl в диоксане (0.55 мл) при КТ добавляют к р-ру этил 4-(метоксиметокси)-2-метилникотината (50 мг, 0.22 ммоль) в диоксане (1 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток суспендируют в Et_2O и концентрируют с получением гидрохлорида этил 4-гидрокси-2-метилникотината в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.30 мин; $[M+H]^+$ = 182.23.

Стадия 5: Этил (*R*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метилникотинат получают из гидрохлорида этил 4-гидрокси-2-метилникотината и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 2. ЖХ-МС B: t_R = 0.82 мин; $[M+H]^+$ = 415.41.

Стадия 6: Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 3. ЖХ-МС B: t_R = 0.52 мин; $[M+H]^+$ = 315.32.

Гидрохлорид бензил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксилата (B-4.6)

Стадия 1: Бензилбромид (8.9 мл, 74.6 ммоль) и K_2CO_3 (14.7 г, 107 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 6-гидроксибензофуран-3(2H)-она (8.0 г, 53.3 ммоль) в ДМФА (80 мл), и РС перемешивают в течение 2 ч. РС выливают в холодную воду и осадок собирают путем фильтрования и сушат при 40°C в вакуумном сушильном шкафу в течение 48 ч. 6-(Бензилокси)бензофуран-3(2H)-он выделяют в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 2.03 мин; $[M+H]^+$ = 241.0.

Стадия 2: 6-(Бензилокси)бензофуран-3(2H)-он (11.25 г, 46.8 ммоль) при 0°C порциями добавляют к р-ру $AlCl_3$ (6.87 г, 51.5 ммоль) и $LiAlH_4$ (19.5 мл, 46.8 ммоль, 2.4M в ТГФ) в ТГФ (200 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч. РС охлаждают до 0°C и гасят 0.5M водн. р-ром NaOH (400 мл) и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 6-(бензилокси)бензофурана в виде оранжевого масла. ГХ-МС МХ: t_R = 4.74 мин; $[M]^+$ = 224.1. Примечание: Содержит 6-(бензилокси)-2,3-дигидробензофуран в качестве минорного побочного продукта.

Стадия 3: 2,3-Дигидробензофуран-6-ол получают из 6-(бензилокси)бензофурана, следуя методике, описанной для B-2.11, стадия 4. ГХ-МС МХ: t_R = 3.38 мин; $[M]^+$ = 136.1.

Стадии 4-8: Указанное в заголовке соединение получают из 2,3-дигидробензофуран-6-ола по аналогии с методикой, описанной для B-4.1. ЖХ-МС J: t_R = 2.30 мин; $[M+H]^+$ = 446.1.

Дигидрохлорид бензил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)хинолин-5-карбоксилата (B-4.7)

Стадия 1: Р-р Br_2 (0.37 мл, 7.2 ммоль) в AcOH (5 мл) при КТ добавляют к р-ру хинолин-6-ола (1.0 г, 6.9 ммоль) и NaOAc (0.62 г, 7.6 ммоль) в AcOH (15 мл), и РС перемешивают в течение 30 мин. РС гасят насыщ. водн. р-ром $NaHSO_3$ и нейтрализуют 2M водн. р-ром NaOH и Na_2CO_3, после чего экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром и концентрируют в вакууме. Остаток вносят в PhMe и концентрируют в вакууме (2x) с получением 5-бромхинолин-6-ола в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.16 мин; $[M+H]^+$ = 221.9.

Стадия 2: 5-Бром-6-(метоксиметокси)хинолин получают из 5-бромхинолин-6-ола по аналогии с методикой, описанной для B-4.1, стадия 1. ЖХ-МС J: t_R = 2.30 мин; $[M+H]^+$ = 446.1.

Стадия 3: nBuLi (1.6 M в гекс., 5.7 мл, 9.1 ммоль) при -78°C по каплям добавляют к р-ру 5-бром-6-(метоксиметокси)хинолина (2.45 г, 9.1 ммоль) в ТГФ (50 мл), и РС перемешивают в течение 30 мин. РС гасят свежемолотым сухим льдом (12 г, 273 ммоль) и затем нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. РС концентрируют в вакууме и промежуточное соединение карбоксилат лития растворяют в ДМФА (30 мл), после чего добавляют бензилбромид (1.3 мл, 11 ммоль), и РС нагревают до 60°C в течение 10 мин. РС охлаждают до КТ и распределяют между насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 30% - 100% EtOAc в гепт.) с получением бензил 6-(метоксиметокси)хинолин-5-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.02 мин; $[M+H]^+$ = 324.1.

Стадии 4-6: Указанное в заголовке соединение получают из бензил 6-(метоксиметокси)хинолин-5-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-4.1, стадии 3-5. ЖХ-МС B: t_R = 0.77 мин; $[M+H]^+$ = 413.16.

Дигидрохлорид бензил (*R*)-7-(2-амино-3-фенилпропокси)хинолин-8-карбоксилата (B-4.8)

Стадия 1: ДХМ (40 мл) добавляют к р-ру хинолин-7-ола (10 г, 68.9 ммоль) в AcOH (20 мл), и полученную в результате суспензию охлаждают до 0°C, затем медленно добавляют р-р Br_2 (3.87 мл, 75 ммоль) в AcOH (20 мл), и РС перемешивают в течение 2 ч. Суспензию разбавляют EtOAc, фильтруют и остаток на фильтре промывают EtOAc и Et_2O и сушат в вакууме при 40°C с получением гидробромида 8-бромхинолин-7-ола в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 0.27 мин; $[M+H]^+$ = 225.9.

Стадии 2-6: Указанное в заголовке соединение получают из гидробромида 8-бромхинолин-7-ола по аналогии с методикой, описанной для B-4.7, стадии 2-6. ЖХ-МС J: t_R = 2.07 мин; $[M+H]^+$ = 413.1.

Дигидрохлорид бензил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоксилата (B-4.9)

Указанное в заголовке соединение получают из 3-фторхинолин-6-ола по аналогии с методикой, описанной для B-4.7. ЖХ-МС J: t_R = 2.16 мин; $[M+H]^+$ = 431.2.

Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-4-метоксиникотината (B-4.10)

Стадия 1: Бензил 2-фтор-4-метоксиникотинат получают из 2-фтор-4-метоксипиридина по аналогии с методикой, описанной для B-4.7, стадия 3. ЖХ-МС F: t_R = 1.96 мин; $[M+H]^+$ = 262.0.

Стадия 2: Р-р KO^tBu (258 мг, 2.3 ммоль) в ТГФ (3.5 мл) при 0°C добавляют к р-ру бензил 2-фтор-4-метоксиникотината (600 мг, 2.3 ммоль) и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (577 мг, 2.3 ммоль) в ТГФ (20 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. РС концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 45% EtOAc в гепт.) с получением бензил (R)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-4-метоксиникотината в виде бесцветного масла. ЖХ-МС F: t_R = 2.30 мин; $[M+H]^+$ = 493.1.

Стадия 3: Указанное в заголовке соединение получают из бензил (*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-4-метоксиникотината по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 3. ЖХ-МС F: t_R = 1.76 мин; $[M+H]^+$ = 393.1.

Трифторацетат бензил (*R*)-5-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метоксиизоникотината (B-4.11)

Стадия 1: 2-Метокси-5-(метоксиметокси)пиридин получают из 6-метоксипиридин-3-ола по аналогии с методикой, описанной для B-4.1, стадия 1. ЖХ-МС J: t_R = 1.67 мин; $[M+H]^+$ = 170.1.

Стадии 2-5: Указанное в заголовке соединение получают из 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридина по аналогии с методикой, описанной для B-4.7, стадии 3-6, с заменой HCl на ТФУ на стадии отщепления Boc-группы. ЖХ-МС J: t_R = 2.16 мин; $[M+H]^+$ = 393.1.

Этил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотинат (B-4.12)

Стадия 1: 4-(Бензилокси)-6-метилпиридин-2-ол получают из 6-метилпиридин-2,4-диола, следуя методике, описанной для B-4.6, стадия 1. ЖХ-МС I: t_R = 0.71 мин; $[2M+H]^+$ = 431.31.

Стадия 2: MeI (0.438 мл, 6.97 ммоль) при КТ добавляют к смеси 4-(бензилокси)-6-метилпиридин-2-ола (500 мг, 2.32 ммоль) и Ag_2CO_3 (1.29 г, 4.65 ммоль) в ДХМ (20 мл), и РС подвергают облучению в МВ печи при 100°C в течение 1 ч. РС фильтруют и твердые вещества промывают ДХМ, затем фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 100% EtOAc в гепт.) с получением 4-(бензилокси)-2-метокси-6-метилпиридина в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 1.07 мин; $[M+H]^+$ = 230.25.

Стадия 3: nBuLi (2.5 М в гекс., 3.63 мл, 9.1 ммоль) при -78°C по каплям добавляют к р-ру 4-(бензилокси)-2-метокси-6-метилпиридина (1.66 г, 7.3 ммоль) в ТГФ (25 мл), и РС перемешивают в течение 30 мин, после чего по каплям добавляют этилхлорформиат (0.70 мл, 7.3 ммоль). РС нагревают до КТ и гасят путем добавления насыщ. водн. р-ра $NaHCO_3$ и экстрагируют EtOAc. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% EtOAc в гепт.) с получением этил 4-(бензилокси)-2-метокси-6-метилникотината в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 1.11 мин; $[M+H]^+$ = 302.29.

Стадии 4-6: Указанное в заголовке соединение получают из этил 4-(бензилокси)-2-метокси-6-метилникотината по аналогии с методикой, описанной для B-2.12, стадии 5-7. Примечание: отщепление Boc-группы выполняют с использованием ТФУ взамен HCl, и указанное в заголовке соединения выделяют в виде его свободного основания после обработки основанием. ЖХ-МС I: t_R = 0.97 мин; $[M+H]^+$ = 345.32.

Этил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-(метокси-d3)-6-метилникотинат (B-4.13)

Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для B-4.12, с заменой MeI на CD_3I на стадии 2. ЖХ-МС I: t_R = 0.97 мин; $[M+H]^+$ = 348.35.

Бензил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-8-метилхинолин-5-карбоксилат (B-4.14)

Стадия 1: Кислоту Мельдрума (6.04 г, 41.1 ммоль) и триэтилортоформиат (6.06 мл, 35.7 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 4-метокси-2-метиланилина (5.0 г, 35.7 ммоль) в EtOH (50 мл), и РС нагревают до 80°C в течение 2 ч. РС охлаждают до КТ и осадок собирают путем фильтрования, промывая EtOH, и сушат в ВВ с получением 5-(((4-метокси-2-метилфенил)амино)метилен)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.90 мин; $[M+H]^+$ = 292.13.

Стадия 2: 5-(((4-Метокси-2-метилфенил)амино)метилен)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (8.19 г, 28.1 ммоль) растворяют в Даутерме А (50 мл) и раствор нагревают до 250°C в течение 5 мин. РС охлаждают до КТ и разбавляют Et_2O, и осадок собирают путем фильтрования и промывают Et_2O, после чего сушат в ВВ с получением 6-метокси-8-метилхинолин-4-ола в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.58 мин; $[M+H]^+$ = 190.21.

Стадия 3: Трибромид фосфора (2.16 мл, 22.7 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 6-метокси-8-метилхинолин-4-ола (3.91 г, 20.7 ммоль) в ДМФА (75 мл), и РС нагревают до 45°C в течение 1 ч. РС охлаждают до КТ, разбавляют водой и pH доводят до 8 путем добавления насыщ. водн. р-ра $NaHCO_3$. Осадок собирают путем фильтрования и растворяют в EtOAc, промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% EtOAc в гепт.) с получением 4-бром-6-метокси-8-метилхинолина в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.82 мин; $[M+H]^+$ = 254.03.

Стадия 4: nBuLi (1.6 M в гекс., 35.7 мл, 57.1 ммоль) при -78°C по каплям добавляют к р-ру 4-бром-6-метокси-8-метилхинолина (7.2 г, 28.5 ммоль) в ТГФ, и РС перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят насыщ. водн. р-ром NH_4Cl и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в

вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% EtOAc в гепт.) с получением 6-метокси-8-метилхинолина в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.49 мин; $[M+H]^+$ = 174.26.

Стадия 5: 5-Бром-6-метокси-8-метилхинолин получают из 6-метокси-8-метилхинолина по аналогии с методикой, описанной для B-4.7, стадия 1. ЖХ-МС B: t_R = 0.74 мин; $[M+H]^+$ = 252.09.

Стадия 6: BBr_3 (1M в ДХМ, 42.5 мл, 42.5 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к р-ру 5-бром-6-метокси-8-метилхинолина (3.57 г, 14.2 ммоль) в ДХМ (70 мл). Охлаждающую баню удаляют и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. РС осторожно гасят путем внесения в холодный MeOH и концентрируют в вакууме. Остаток упаривают совместно с PhMe, EtOAc и ДХМ с получением 5-бром-8-метилхинолин-6-ола в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.55 мин; $[M+H]^+$ = 238.01.

Стадия 7: *трет*-Бутил (*R*)-(1-((5-бром-8-метилхинолин-6-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат получают из 5-бром-8-метилхинолин-6-ола и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 2. ЖХ-МС B: t_R = 1.10 мин; $[M+H]^+$ = 472.94.

Стадия 8: nBuLi (1.6 M в гекс., 0.54 мл, 0.86 ммоль) при -78°C по каплям добавляют к р-ру *трет*-бутил (*R*)-(1-((5-бром-8-метилхинолин-6-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (185 мг, 0.39 ммоль) в ТГФ (2 мл), и РС перемешивают в течение 30 мин, после чего по каплям добавляют бензилхлорформиат (0.058 мл, 0.41 ммоль). РС нагревают до КТ и гасят путем добавления насыщ. водн. р-ра $NaHCO_3$ и экстрагируют EtOAc. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) с получением бензил (*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-8-метилхинолин-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.11 мин; $[M+H]^+$ = 527.33.

Стадия 9: ТФУ (4.0 мл, 52.2 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бензил (*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-8-метилхинолин-5-карбоксилата (550 мг, 1.04 ммоль) в ДХМ (5 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток упаривают совместно с ДХМ (2x), после чего очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением

указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.78 мин; $[M+H]^+$ = 427.23.

Бензил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотинат (B-4.15)

Стадия 1: 16% водн. р-р NaOH (100 мл, 472 ммоль) при КТ добавляют к р-ру этил (R)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотината **(B-4.12, стадия 5)** (42 г, 94.5 ммоль) в MeOH (300 мл) и нагревают до 90°C в течение 4 ч. РС охлаждают до КТ и концентрируют в вакууме. Оставшуюся водн. фазу экстрагируют ^{i}PrOAc (3x) и орг. фазы отбрасывают. Водн. фазу охлаждают до 0°C и подкисляют 1M водн. р-ром HCl, и осадок отфильтровывают и промывают водой. Твердые вещества растворяют в ДХМ и оставшуюся воду отделяют, затем орг. фазу сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением (R)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.94 мин; $[M+H]^+$ = 417.20.

Стадия 2: K_2CO_3 (1.33 г, 9.6 ммоль) и BnBr (0.51 мл, 4.3 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (R)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотиновой кислоты (2.0 г, 4.8 ммоль) в ДМФА (8 мл), и РС нагревают до 40°C и перемешивают в течение 4 ч. РС выливают в воду и экстрагируют ТВМЕ (2x). Объединенные орг. экстракты промывают водой, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением бензил (R)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотината в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.17 мин; $[M+H]^+$ = 507.24.

Стадия 3: Указанное в заголовке соединение получают из бензил (R)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотината по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 3. Примечание: отщепление Boc-группы выполняют с использованием ТФУ взамен HCl, и указанное в заголовке соединения выделяют в виде его свободного основания после обработки основанием. ЖХ-МС B: t_R = 0.79 мин; $[M+H]^+$ = 407.22.

Трифторацетат бензил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата (B-4.16)

Стадия 1: nBuLi (1.6 M в гекс., 34.5 мл, 55.2 ммоль) при -78°C по каплям добавляют к р-ру DIPEA (7.74 мл 55.2 ммоль) в ТГФ (35 мл), и РС перемешивают в течение 5 мин. К свежеприготовленному р-ру LDA по каплям добавляют 4,6-дихлор-2-метилпиримидин (5.0 г, 30.7 ммоль) в ТГФ (40 мл) и перемешивание продолжают при -78°C в течение 1 ч. РС гасят свежемолотым сухим льдом (20 г, 454 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин, после чего нагревают до КТ в течение 20 мин и перемешивают в течение еще 15 мин. РС концентрируют в вакууме с получением 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-карбоксилата лития в виде коричневого твердого вещества, которое используют далее без очистки. ЖХ-МС J: t_R = 0.16 мин; $[M-H]^-$ = 204.9.

Стадия 2: $KHCO_3$ (6.15 г, 61.4 ммоль) и BnBr (10.95 мл, 92 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-карбоксилата лития (6.54 г, 30.7 ммоль) в ДМФА (50 мл), и РС перемешивают в течение 18 ч. РС гасят путем добавления H_2O и соляного раствора и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 5% EtOAc в гепт.) с получением бензил 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.13 мин; $[M+H]^+$ = 296.9.

Стадия 3: NaOMe (30% р-р в MeOH, 1.0 мл, 5.41 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к р-ру бензил 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-карбоксилата (2.68 г, 5.41 ммоль) в ТГФ (15 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. РС гасят 1M водн. р-ром HCl и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 7% EtOAc в гепт.) с получением бензил 4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.15 мин; $[M+H]^+$ = 293.1.

Стадия 4: NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 128 мг, 3.21 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру аллилового спирта (0.21 мл, 3.1 ммоль) в ТГФ (10 мл), и полученную в результате суспензию перемешивают в течение 10 мин, после чего при -10°C медленно добавляют к р-ру бензил 4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата в ТГФ (15 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. РС гасят 1M водн. р-ром HCl и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и

упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 10% EtOAc в гепт.) с получением бензил 4-(аллилокси)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.24 мин; $[M+H]^+$ = 315.1.

Стадия 5: $Pd(PPh_3)_4$ (43.7 мг, 0.038 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (дегазированному) бензил 4-(аллилокси)-6-метокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата (170 мг, 0.54 ммоль) и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (127 мг, 0.81 ммоль) в MeCN (10 мл), и РС нагревают до 50°C в течение 2.5 ч. РС фильтруют и концентрируют с получением бензил 4-гидрокси-6-метокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.63 мин; $[M+H]^+$ = 275.1.

Стадии 6&7: Указанное в заголовке соединение получают из бензил 4-гидрокси-6-метокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадии 2&3, с заменой HCl на ТФУ на стадии отщепления Boc-группы. ЖХ-МС J: t_R = 2.17 мин; $[M+H]^+$ = 408.2.

Этил (*R*)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-2,6-диметоксиникотинат (B-4.17)

Стадия 1: Р-р бензилового спирта (0.82 мл, 7.85 ммоль) и KO^tBu (867 мг, 7.5 ммоль) в ДМФА (4 мл) при -78°C добавляют к р-ру 2,4,6-трифторпиридина (1.0 г, 7.14 ммоль) в ДМФА (4 мл), и РС перемешивают в течение 10 мин. РС гасят водой и нагревают до 0°C, после чего фильтруют. Остаток на фильтре перекристаллизовывают из гепт. с получением 4-(бензилокси)-2,6-дифторпиридина в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.99 мин; $[M+H]^+$ = 222.27.

Стадия 2: Суспензию 4-(бензилокси)-2,6-дифторпиридина (1.71 г, 7.56 ммоль) в NaOMe (25 мас.% в MeOH, 6.9 мл, 30.2 ммоль) нагревают до 60°C в течение 18 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между водой и TBME, и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют TBME (2x), и объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 4-(бензилокси)-2,6-диметоксипиридина в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.02 мин; $[M+H]^+$ = 246.29.

Стадии 3-6: Указанное в заголовке соединение получают из 4-(бензилокси)-2,6-диметоксипиридина по аналогии с методикой, описанной для

B-4.12, стадии 3-6. Примечание: отщепление Boc-группы выполняют с использованием ТФУ взамен HCl, и указанное в заголовке соединения выделяют в виде его свободного основания после обработки основанием. ЖХ-МС B: t_R = 0.73 мин; $[M+H]^+$ = 361.23.

Дигидрохлорид бензил (S)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоксилата (B-4.18)

Указанное в заголовке соединение получают из 3-фторхинолин-6-ола по аналогии с методикой, описанной для B-4.7, и используя *трет*-бутил (*S*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамат на стадии реакции Мицунобу. ЖХ-МС I: t_R = 1.07 мин; $[M+H]^+$ = 431.08.

Общий метод 5 синтеза структурных блоков B

Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-(метокси-d3)бензоата (B-5.1)

Стадия 1: DMAP (120 мг, 0.99 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру 2,6-дигидроксибензойной кислоты (3.0 г, 19.7 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (15 мл) с последующим добавлением по каплям ацетона (1.9 мл, 25.8 ммоль) и тионилхлорида (1.85 мл, 25.2 ммоль), и РС перемешивают в течение 30 мин, после чего нагревают до КТ и перемешивают в течение 16 ч. РС гасят путем добавления насыщ. водн. р-ра $NaHCO_3$ и экстрагируют Et_2O (4x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 50% EtOAc в гепт.) с получением 5-гидрокси-2,2-диметил-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 1.93 мин; $[M+H]^+$ = 195.1.

Стадия 2: CD_3I (0.8 мл, 12.9 ммоль) добавляют к р-ру 5-гидрокси-2,2-диметил-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она (1.76 г, 8.6 ммоль) и K_2CO_3, (1.79 г, 12.9 ммоль) в ДМФА (25 мл), и РС нагревают до 50°C в течение 1 ч. РС распределяют между водой и EtOAc, и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (1x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 100% EtOAc в гепт.) с получением 5-(метокси-d3)-2,2-диметил-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.82 мин; $[M+H]^+$ = 212.1.

Стадия 3: NaH (0.65 г, 16.3 ммоль) добавляют к р-ру бензилового спирта (1.7 мл, 16.3 ммоль) в ДМФА (45 мл), и РС перемешивают в течение 30 мин, после чего добавляют р-р 5-(метокси-d3)-2,2-диметил-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она (1.72 г, 8.1 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивание продолжают в течение 1 ч. РС распределяют между 1 н. HCl и EtOAc, и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (1x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 50% EtOAc в гепт.) с получением бензил 2-гидрокси-6-(метокси-d3)бензоата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.13 мин; $[M+H]^+$ = 262.1.

Стадия 4: Бензил (*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-6-(метокси-d3)бензоат получают из бензил 2-гидрокси-6-(метокси-d3)бензоата и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 2.39 мин; $[M-Boc+H]^+$ = 395.2.

Стадия 5: Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 3. ЖХ-МС J: t_R = 2.15 мин; $[M+H]^+$ = 395.1.

Гидрохлорид бензил (*R*)-2-(2-амино-3-фенилпропокси)-6-(дифторметокси)бензоата (B-5.2)

Стадия 1: Р-р KOH (4.57 г, 81 ммоль) в воде (12 мл) при 0°C добавляют к р-ру 5-гидрокси-2,2-диметил-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она (B-5.1, Стадия 1, 1.58 г, 8.1 ммоль) в MeCN (12 мл) и двухфазную РС перемешивают в течение 5 мин, после чего по каплям добавляют бромдифторметил диэтилфосфонат (2.0 мл, 11.4 ммоль). После перемешивания в течение 1.5 ч, добавляют EtOAc (25 мл) и фазы разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (1x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 5-(дифторметокси)-2,2-диметил-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она в виде коричневого масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.0 мин; $[M+H]^+$ = 245.1.

Стадии 2-4: Указанное в заголовке соединение получают из 5-(дифторметокси)-2,2-диметил-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она, следуя последовательности реакций, описанной для B-5.1. ЖХ-МС J: t_R = 2.20 мин; $[M+H]^+$ = 428.1.

Гидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метилбензофуран-7-карбоксилата (B-5.3)

Стадия 1: K_2CO_3 (2.38 г, 17.2 ммоль) и 3-бромпропин (80% р-р в PhMe, 1.67 мл, 15.5 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 5-гидрокси-2,2-диметил-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она (B-5.1, Стадия 1, 3.0 г, 15.4 ммоль) в ацетоне (60 мл), и РС нагревают до 55°C в течение 21 ч. Смесь концентрируют, и остаток распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 35% EtOAc в гепт.) с получением 2,2-диметил-5-(проп-2-ин-1-илокси)-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.83 мин; $[M+H]^+$ = 233.1.

Стадия 2: NaOMe (30% р-р в MeOH, 1.9 мл, 10.1 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру 2,2-диметил-5-(проп-2-ин-1-илокси)-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-она (1.53 г, 6.6 ммоль) в ДМФА (15 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. РС гасят 1M водн. р-ром HCl и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением метил 2-гидрокси-6-(проп-2-ин-1-илокси)бензоата в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.79 мин; $[M+H]^+$ = 207.0.

Стадия 3: Смесь метил 2-гидрокси-6-(проп-2-ин-1-илокси)бензоата (1.33 г, 6.5 ммоль), CsF (1.5 г, 9.9 ммоль) и диэтиланилина (18 мл) продувают с помощью N_2, после чего облучают в МВ печи при 200°C в течение 55 мин. РС разбавляют EtOAc и промывают 1M водн. р-ром HCl. Водн. фазу экстрагируют EtOAc (2x) и объединенные орг. экстракты промывают 1M HCl, соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 1% - 15% EtOAc в гепт.) с получением метил 6-гидрокси-2-метилбензофуран-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС F: t_R = 1.98 мин; $[M+H]^+$ = 207.0.

Стадии 4-5: Указанное в заголовке соединение получают из метил 6-гидрокси-2-метилбензофуран-7-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадии 2-3. ЖХ-МС J: t_R = 1.98 мин; $[M+H]^+$ = 340.1.

Общий метод 6 синтеза структурных блоков B

Гидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-3-метилбензо[d]изоксазол-7-карбоксилата (B-6.1)

Стадия 1: Гексаметилентетрамин (8.1 г, 57.1 ммоль) добавляют к р-ру 3-метил-1,2-бензизоксазол-6-ола (2.0 г, 13.4 ммоль) в AcOH (40 мл), и РС нагревают до 100°C в течение 2 ч. Добавляют 2М водн. р-р HCl (40 мл) и перемешивание продолжают при 100°C в течение 30 мин. РС охлаждают на ледяной бане и полученные в результате твердые вещества собирают путем фильтрования. Фильтрат концентрируют в вакууме и повторно охлаждают до 0°C, после чего твердые вещества снова собирают путем фильтрования. Обе партии объединяют и сушат в вакууме с получением 6-гидрокси-3-метилбензо[d]изоксазол-7-карбальдегида в виде бежевого порошка. ЖХ-МС B: t_R = 0.72 мин; Ионизация отсутствует. ^{1}H ЯМР (ДМСО) δ: 11.67 (s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 8.7 Гц, 1 H), 7.03 (d, J = 8.7 Гц, 1 H).

Стадия 2: 2-Метил-2-бутен (7.33 мл, 69.2 ммоль) при КТ добавляют одной порцией к р-ру 6-гидрокси-3-метилбензо[d]изоксазол-7-карбальдегида (1.09 г, 6.1 ммоль) в ТГФ (40 мл) и *трет*-бутаноле (12 мл) с последующим добавлением р-ра $NaClO_2$ (2.06 г, 18.2 ммоль) и $NaH_2PO_4.2H_2O$ (4.3 г, 27.3 ммоль) в H_2O (12 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. Твердые вещества собирают путем фильтрования, промывают холодным 1М водн. р-ром HCl и сушат в вакууме с получением 6-гидрокси-3-метилбензо[d]изоксазол-7-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.63 мин; $[M+H]^+$ = 194.31.

Стадии 3-5: Указанное в заголовке соединение получают из 6-гидрокси-3-метилбензо[d]изоксазол-7-карбоновой кислоты, следуя последовательности реакций, описанной для B-3.1. ЖХ-МС B: t_R = 0.70 мин; $[M+H]^+$ = 341.38.

Гидрохлорид метил (*R*)-5-(2-амино-3-фенилпропокси)-1-метил-1H-индазол-4-карбоксилата (B-6.2)

Указанное в заголовке соединение получают из 1-метил-1H-индазол-5-ола, следуя последовательности реакций, описанной для B-6.1. ЖХ-МС B: t_R = 0.70 мин; $[M+H]^+$ = 340.36.

Общий метод 7 синтеза структурных блоков B

Дигидрохлорид метил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)изохинолин-5-карбоксилата (B-7.1)

Стадия 1: Br_2 (0.78 мл, 15.2 ммоль) по каплям добавляют к суспензии изохинолин-6-ола (2.0 г, 13.8 ммоль) в $CHCl_3$ (30 мл) на водяной бане, и РС перемешивают в течение 2 ч. Добавляют EtOAc, и твердые вещества собирают путем фильтрования и промывают EtOAc и затем гептаном. Остаток на фильтре нейтрализуют путем суспендирования в насыщ. водн. р-ре $NaHCO_3$, повторно отфильтровывают, после чего промывают H_2O и затем гептаном. Остаток на фильтре суспендируют в MeCN и упаривают в вакууме с получением 5-бромизохинолин-6-ола в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 0.33 мин; $[M+H]^+$ = 224.0.

Стадия 2: *трет*-Бутил (*R*)-(1-((5-бромизохинолин-6-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат получают из 5-бромизохинолин-6-ола и *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 2.28 мин; $[M+H]^+$ = 457.1.

Стадия 3: Р-р DIPEA (0.76 мл, 4.4 ммоль) в MeOH (3 мл) продувают Ar, затем добавляют $Pd(OAc)_2$ (74 мг, 0.33 ммоль) и Xantphos (190 мг, 0.33 ммоль), и каталитическую смесь нагревают до 70°C в течение 20 мин. В отдельной колбе р-р *трет*-бутил (*R*)-(1-((5-бромизохинолин-6-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (1.0 г, 2.19 ммоль) в MeOH (40 мл) сначала продувают Ar, затем продувают CO и нагревают до 70°C в атм. CO, после чего с помощью шприца добавляют горячий р-р катализатора, и РС перемешивают в течение 20 ч. РС охлаждают до КТ и концентрируют в вакууме, и остаток распределяют между насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ и ДХМ и экстрагируют. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (1x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 25% - 80% EtOAc в гепт.) с получением метил (*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)изохинолин-5-карбоксилата в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 2.11 мин; $[M+H]^+$ = 437.2.

Стадия 4: Указанное в заголовке соединение получают из метил (*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)изохинолин-5-карбоксилата

по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 3. ЖХ-МС J: t_R = 1.83 мин; $[M+H]^+$ = 337.2.

Дигидрохлорид бензил (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-3-метилизохинолин-5-карбоксилата (B-7.2)

Стадия 1: Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (26.2 мл, 158 ммоль) при -10°C по каплям добавляют к р-ру 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида (16 г, 105 ммоль) и пиридина (42.5 мл, 526 ммоль) в ДХМ (70 мл), и РС перемешивают в течение 30 мин. РС гасят ледяной водой и подкисляют 1М водн. р-ром HCl, после чего экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 2-формил-5-метоксифенил трифторметансульфоната в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.13 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Гц, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H).

Стадия 2: Р-р 2-формил-5-метоксифенил трифторметансульфоната (19.6 г, 66.4 ммоль) и ТЕА (93 мл, 664 ммоль) в ДМФА (400 мл) при КТ продувают Ar в течение 30 мин. Последовательно добавляют проп-1-ин (1 М в ДМФА, 133 мл, 133 ммоль), CuI (1.27 г, 6.64 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5.0 г, 4.33 ммоль), и РС перемешивают в течение 2 ч в закрытой емкости. РС фильтруют через набивку целита и фильтрат частично концентрируют в вакууме, затем разбавляют EtOAc и последовательно промывают 1М р-ром $KHSO_4$ и соляным раствором, и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт.) с получением 4-метокси-2-(проп-1-ин-1-ил)бензальдегида в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.80 мин; $[M+H]^+$ = 175.1.

Стадия 3: Р-р 4-метокси-2-(проп-1-ин-1-ил)бензальдегида (10.3 г, 58.8 ммоль) в MeOH (350 мл) при КТ продувают Ar в течение 5 мин в автоклаве. Добавляют 7М NH_3 в MeOH (150 мл, 1050 ммоль), и РС нагревают до 65°C при давлении 2 бар в течение 4 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток упаривают совместно с ДХМ (2x) с получением 6-метокси-3-метилизохинолина в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.81 мин; $[M+H]^+$ = 174.1.

Стадия 4: BBr_3 (1 М в ДХМ, 55.4 мл, 55.4 ммоль) при -78°C по каплям добавляют к р-ру 6-метокси-3-метилизохинолина (5.0 г, 27.7 ммоль) в ДХМ (100 мл). Охлаждающую баню удаляют и РС перемешивают при КТ в течение 30 ч.

РС осторожно гасят путем внесения в холодный MeOH и концентрируют в вакууме. Остаток упаривают совместно с PhMe, EtOAc и ДХМ с получением 3-метилизохинолин-6-ола в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.10 мин; $[M+H]^+$ = 160.1.

Стадии 5-6: *трет*-Бутил (R)-(1-((5-бром-3-метилизохинолин-6-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат получают из 3-метилизохинолин-6-ола, следуя стадиям 1&2, описанным для B-7.1. ЖХ-МС J: t_R = 2.20 мин; $[M+H]^+$ = 471.1.

Стадия 7: Р-р *трет*-бутил (R)-(1-((5-бром-3-метилизохинолин-6-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (2.5 г, 5.30 ммоль), бензилового спирта (2.76 мл, 26.5 ммоль) и DIPEA (2.78 мл, 15.9 ммоль) в PhMe (20 мл) при КТ продувают Ar в течение 10 мин. РС затем продувают CO и нагревают до 88°C в атм. CO, после чего добавляют р-р $Pd(^tBu_3P)_2$ (271 мг, 0.53 ммоль) в PhMe (5.5 мл) с помощью шприцевого насоса (3 мл/ч). Температуру повышают до 95°C и РС перемешивают в атм. CO в течение 24 ч. РС охлаждают до КТ и концентрируют в вакууме, и остаток распределяют между насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ и EtOAc и экстрагируют. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (1x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 65% EtOAc в гепт.) с получением бензил (R)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-3-метилизохинолин-5-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.19 мин; $[M+H]^+$ = 527.2.

Стадия 8: Указанное в заголовке соединение получают из бензил (R)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-3-метилизохинолин-5-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, Стадия 3. ЖХ-МС J: t_R = 1.95 мин; $[M+H]^+$ = 427.2.

Синтез структурных блоков B-Кислот

(*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота (B-Кислота-1)

Стадия 1: Бензил 6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилат получают из 6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 1. ЖХ-МС I: t_R = 1.12 мин; $[M+H]^+$ = 272.94.

Стадия 2: Бензил (*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилат получают из бензил 6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 2. ЖХ-МС I: t_R = 1.27 мин; $[M+H]^+$ = 506.02.

Стадия 3: Указанное в заголовке соединение получают из бензил (*R*)-6-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-1.24, стадия 4. ЖХ-МС I: t_R = 0.53 мин; $[M+H]^+$ = 416.01.

(*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензойная кислота (B-Кислота-2)

Указанное в заголовке соединение получают из 2-гидрокси-4,5-диметоксибензойной кислоты, следуя 3-х стадийной последовательности, как описано для B-Кислоты-1. ЖХ-МС B: t_R = 0.98 мин; $[M+H]^+$ = 432.18.

(*R*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-6-метоксибензойная кислота (B-Кислота-3)

Указанное в заголовке соединение получают из 2-гидрокси-6-метоксибензойной кислоты, следуя 3-х стадийной последовательности, как описано для B-Кислоты-1. ЖХ-МС I: t_R = 0.52 мин; $[M+H]^+$ = 401.88.

(*R*)-6-(2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота (B-Кислота-4)

Стадия 1: Бензил (*R*)-6-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилат получают из бензил 6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата по аналогии с методикой, описанной для B-1.1, стадия 2, с заменой *трет*-бутил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамата на бензил (*R*)-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамат. ЖХ-МС I: t_R = 1.27 мин; $[M+H]^+$ = 540.20.

Стадия 2: Р-р бензил (*R*)-6-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата (2.4 г, 4.45 ммоль) в ТГФ (40 мл) вакуумируют/продувают с помощью N_2 (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (473 мг, 10 мол.%). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 2 ч. РС фильтруют через набивку целита и фильтрат концентрируют в вакууме с получением (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.65 мин; $[M+H]^+$ = 316.13.

Стадия 3: N-(9-флуоренилметоксикарбонилокси)сукцинимид (1.45 г, 4.28 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (*R*)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (1.35 г, 4.28 ммоль) и Na_2CO_3 (926 мг, 8.56 ммоль) в смеси диоксана (40 мл) и воды (8 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между 1М HCl и EtOAc и экстрагируют. Слои фильтруют и разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2х). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 1.09 мин; $[M+H]^+$ = 538.24.

(R)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-1-нафтойная кислота (В-Кислота-5)

Указанное в заголовке соединение получают из 2-гидрокси-1-нафтойной кислоты, следуя 3-х стадийной последовательности, как описано для В-Кислоты-1. ЖХ-МС В: t_R = 1.02 мин; $[M+H]^+$ = 422.33.

(R)-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)хинолин-4-карбоновая кислота (В-Кислота-6)

Указанное в заголовке соединение получают из 3-гидроксихинолин-4-карбоновой кислоты, следуя 3-х стадийной последовательности, как описано для В-Кислоты-1. ЖХ-МС В: t_R = 0.88 мин; $[M+H]^+$ = 423.35.

(*R*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотиновая кислота (В-Кислота-7)

Указанное в заголовке соединение получают из 4-гидрокси-2-метоксиникотиновой кислоты, следуя 3-х стадийной последовательности, как описано для В-Кислоты-1. ЖХ-МС В: t_R = 0.90 мин; $[M+H]^+$ = 403.20.

(R)-6-(2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоновая кислота (В-Кислота-8)

Стадия 1 : В атм. N_2, дигидрохлорид бензил (R)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоксилата **(В-4.9)** (0.46 г, 0.92 ммоль) растворяют в MeOH (10 мл); сосуд продувают с помощью N_2/вакуумируют (3х), после чего добавляют 10% Pd/C (50 мг). После выполнения инертизации еще три раза, подсоединяют баллон с H_2, и РС перемешивают в течение 1 ч в атмосфере

H_2. Гетерогенную реакционную смесь фильтруют через стекловолоконный фильтр (промывая с помощью смеси метанол/ТГФ). Фильтрат затем концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 0.43 г (R)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоновой кислоты в виде сырого желтого масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.62 мин; $[M+H]^+$ = 341.21.

Стадия 2: (R)-6-(2-амино-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоновую кислоту (436 мг, 1.28 ммоль) вносят в ТГФ (10 мл) и воду (10 мл). К полученной в результате светлой суспензии добавляют $NaHCO_3$ (430 мг, 5.12 ммоль) с последующим добавлением аллилхлорформиата (0.155 мл, 1.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляют/распределяют между водой и EtOAc, и осторожно подкисляют некоторым количеством HCl (2 н.) до pH~3. Слои разделяют и неорг. слой дополнительно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывают подкисленной водой и соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0.39 г). На данной стадии очистку не выполняют. ЖХ-МС B: t_R = 0.94 мин; $[M+H]^+$ = 425.23.

(R)-4-(2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотиновая кислота (B-Кислота-9)

Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла из бензил (R)-4-(2-амино-3-фенилпропокси)-2-метокси-6-метилникотината **(B-4.15),** следуя 2-х стадийной последовательности, описанной для B-Кислоты-8. ЖХ-МС B: t_R = 0.89 мин; $[M+H]^+$ = 401.07.

Общий метод 1 синтеза структурных блоков C

***N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метилглицин (C-1.1)**

Стадия 1: K_2CO_3 (7.15 г, 51.7 ммоль) при КТ добавляют к р-ру Boc-*N*-метилглицина (7.12 г, 36.9 ммоль) в ацетоне (100 мл) с последующим добавлением по каплям бензилбромида (4.93 мл, 40.6 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают до 45°C и перемешивают в течение 16 ч. Смесь охлаждают до КТ, затем фильтруют и фильтрат концентрируют с получением бензил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилглицината, который используют без очистки. ЖХ-МС B: t_R = 0.99 мин; $[M+H]^+$ = 280.36.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (34.3 мл, 0.137 моль) при КТ добавляют к р-ру бензил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилглицината (11.0 г, 34.2 ммоль) в диоксане (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 2 ч. Суспензию фильтруют и промывают Et_2O (2x) с получением бензил метилглицината.HCl в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.48 мин; $[M+H]^+$ = 180.49.

Стадия 3: Р-р бензил метилглицината.HCl (7.96 г, 36.9 ммоль) и DIPEA (9.48 мл, 55.4 ммоль) в ДМФА (30 мл) при КТ добавляется к предварительно перемешанному р-ру Boc-*N*-метил-L-лейцина (9.07 г, 36.9 ммоль), HATU (14.03 г, 36.9 ммоль) и DIPEA (9.48 мл, 55.4 ммоль) в ДМФА (70 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 2 ч. Смесь концентрируют, и остаток распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением сырого продукта, который растирают с Et_2O с получением бензил *N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метилглицината в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.11 мин; $[M+H]^+$ = 407.47.

Стадия 4: Р-р бензил *N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метилглицината (14.2 г, 34.2 ммоль) в EtOH (200 мл) продувают с помощью N_2/вакуумируют (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (1.82 г, 1.7 ммоль). После выполнения инертизации еще три раза, подсоединяют баллон с H_2, и РС перемешивают в течение 2.5 ч. Смесь концентрируют и фильтруют через набивку целита, промывая EtOH. Фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.84 мин; $[M+H]^+$ = 317.31.

(*S*)-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил) (метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота (С-1.2)

Стадия 1: KtOBu (49.6 г, 0.43 моль) при КТ добавляют к р-ру ТГФ (600 мл). К вышеуказанной суспензии добавляют р-р 1-(Boc-амино)циклопропанкарбоновой кислоты (40.0 г, 0.195 моль) в ТГФ (400 мл), затем осторожно добавляют диметилсульфат (19.6 мл, 0.205 моль) (экзотермическое превращение), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч, после чего добавляют диметилсульфат (1 мл, 0.01 моль) и перемешивание продолжают в течение еще 1 ч при КТ. Реакционную смесь гасят H_2O (400 мл) и

подкисляют 32% водн. р-ром HCl (80 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (500 мл). Объединенные орг. слои концентрируют для уменьшения объема, затем орг. слой промывают H_2O (300 мл), после чего концентрируют. К маслянистому остатку добавляют Hept и полученную суспензию оставляют стоять при КТ в течение ночи. На следующее утро, смесь фильтруют и полученное твердое вещество промывают гепт. (30 мл) и сушат с получением 1-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты (21.5 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.71 мин; $[M+H]^+$ = 216.39.

Стадия 2-5: Указанное в заголовке соединение получают из 1-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты, следуя последовательности реакций, описанной для **C-1.1**, стадии 1-4. ЖХ-МС B: t_R = 0.87 мин; $[M+H]^+$ = 343.26.

1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоновая кислота (C-1.3)

Стадия 1: H_2SO_4 (92 мкл, 1.72 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру (*S*)-*N*-Boc-1,2,3,6-тетрагидро-2-пиридинкарбоновой кислоте (400 мг, 1.72 ммоль) в MeOH (5 мл), и полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч. РС при 0°C медленно выливают в насыщ. р-р $NaHCO_3$ и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением метил (*S*)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилата в виде оранжевого масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.46 мин; $[M+H]^+$ = 142.16.

Стадии 2&3: Указанное в заголовке соединение получают из Boc-*N*-метил-L-лейцина и (*S*)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоксилата, следуя последовательности реакций, описанной для **C-2.1**. ЖХ-МС B: t_R = 0.92 мин; $[M+H]^+$ = 355.34. Наблюдается эпимеризация по 2-му положению тетрагидропиридина, в связи с чем этот структурный блок используют далее в виде смеси диастереоизомеров.

***N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метил-D-аланин (C-1.4)**

Стадия 1: MeI (1.0 мл, 16.06 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру (*трет*-бутоксикарбонил)-D-аланина (2.01 г, 10.62 ммоль) в ТГФ (10 мл) и затем добавляют NaH (1.08 г, 27.1 ммоль). После 30 мин выдерживания при 0°C, РС

нагревают до КТ и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Смесь гасят водой и подкисляют 0.5 М р-ром $KHSO_4$ (pH 2). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют EtOAc (3x 20 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают с получением *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-D-аланина в виде коричневого масла, которое используют как таковое на следующей стадии.

Стадии 2-5: Указанное в заголовке соединение получают из *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-D-аланина, следуя 4-х стадийной последовательности реакций, описанной для **C-1.1**, стадии 1-4. ЖХ-МС F: t_R = 1.98 мин; $[M+H]^+$ = 331.20. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 5.03 – 4.46 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.75 – 2.54 (m, 4H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 10H), 1.31 – 1.23 (m, 3H), 1.23 – 1.17 (m, 1H), 0.94 – 0.84 (m, 6H).

Общий метод 2 синтеза структурных блоков C

(*R*)-4-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоновая кислота (C-2.1)

Стадия 1: HATU (4.64 г, 12.2 ммоль) при КТ порциями добавляют к р-ру Boc-*N*-метил-L-лейцина (3.0 г, 12.2 ммоль), (*R*)-метил морфолин-3-карбоксилата (1.85 г, 12.2 ммоль) и DIPEA (6.3 мл, 36.6 ммоль) в ДМФА (30 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют воду, и смесь экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты последовательно промывают насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$, водой и соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 100% EtOAc в гепт.) дает метил (*R*)-4-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоксилат в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.97 мин; $[M+H]^+$ = 373.50.

Стадия 2: 2М водн. р-р NaOH (11.7 мл, 22.6 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил (*R*)-4-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоксилата (4.37 г, 11.7 ммоль) в MeOH (55 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 4.5 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и водн. остаток нейтрализуют 2М водн. р-ром HCl, после чего экстрагируют ДХМ (3x). Объединенные орг. слои сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.86 мин; $[M+H]^+$ = 359.49.

В Таблице С-2 ниже перечислены структурные блоки С, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с 2-х стадийной последовательностью, описанной выше для **С-2.1**.

Таблица С-2

№	SM A	SM B	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
С-2.2	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Сложный метиловый эфир (R)-пиперидин-2-карбоновой кислоты.HCl	(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)пиперидин-2-карбоновая кислота	0.93 B	357.51
С-2.3	Boc-*N*-метил-L-лейцин	(S)-метил пирролидин-3-карбоксилат.HCl	(*S*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)пирролидин-3-карбоновая кислота	0.82 B	343.51
С-2.4	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Метил 3-метокси-1-(метиламино)цикло-бутан-1-карбоксилат.HCl в виде смеси стереоизомеров Aurum Pharmatech TR33962	(*S*)-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(ме-тил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-метоксициклобутан-1-карбоновая кислота	0.89 B	387.24
С-2.5	**D2-1.1**	Сложный метиловый эфир (*R*)-пиперидин-2-карбоновой кислоты.HCl	(*R*)-1-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)ами-но)-3-циклопентил-пропаноил)пиперидин-2-карбоновая кислота	0.98 B	383.42

C-2.6	**D2-1.1**	(R)-метил морфолин-3-карбоксилат	*(R)*-4-((*(S)*-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопентил-пропаноил)морфолин-3-карбоновая кислота	0.92 B	385.25
C-2.7	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Метил 1-аминоциклопропан-карбоксилат	(*S*)-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентанамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота	0.83 B	329.39
C-2.8	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Сложный метиловый эфир (*S*)-пиперидин-2-карбоновой кислоты.HCl	(*S*)-1-[(S)-2-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метиламино)-4-метилпентаноил]-L-лейцил)пиперидин-2-карбоновая кислота	0.54 I	357.33
C-2.9	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Гидрохлорид метил 4,4-дифторпиперидин-2-карбоксилата	1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4,4-дифторпиперидин-2-карбоновая кислота	0.56 I	393.28
C-2.10	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Сложный этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-1-изо-хинолинкарбоновой кислоты.HCl, CAS 106181-28-6, AstaTech Lot C2130-078	2-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновая кислота	0.57 I	405.25

C-2.11	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Сложный метиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-3-карбоновой кислоты (HCl соль)	2-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота	0.56 I	405.31
C-2.12	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Метил 2-(метиламино)-2-фенилацетат (HCl соль)	2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-N,4-диметилпентанамидо)-2-фенилуксусная кислота	0.98 B	393.30
C-2.15	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Метил 4,4,4-трифтор-2-(метил-амино)бутаноат (HCl-соль)	(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4,4,4-трифторбутановая кислота	0.56 I	399.27
C-2.16	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Гидрохлорид метил 3-циклобутокси-2-(метил-амино)пропаноата	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*O*-циклобутил-*N*-метилсерин	0.99 A	401.22
C-2.17	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Гидрохлорид метил азепан-2-карбоксилата	1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)азепан-2-карбоновая кислота	0.95 A	371.30

6-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновая кислота (C-2.13)

Стадия 1: Р-р (триметилсилил)диазометана (2.0 М в гекс., 0.75 мл, 1.49 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру коммерчески доступного гидрохлорида 6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновой кислоты в MeOH (2 мл). РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Смесь концентрируют с получением сложного метилового эфира рац-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновой кислоты, который

используют как таковой на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.66 мин; $[M+H]^+$ = 170.18.

Стадии 2&3: Указанное в заголовке соединение получают из сложного метиловоо эфира рац-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновой кислоты, следуя 2-х стадийной методике, описанной для **С-2.1**. ЖХ-МС I: t_R = 1.27 мин; $[M+H]^+$ = 397.34.

О-бензил-*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метилсерин (С-2.14)

Стадия 1: Тионилхлорид при 0°С добавляют к раствору О-бензил-N-метил-DL-серина (3.10 г, 14.8 ммоль) в ДХМ (20 мл), и РС перемешивают при 60°С в течение 16 ч. Смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют ДХМ (3х). Объединенный органический слои промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 20% EtOAc в гепт.) дает метил О-бензил-*N*-метилсеринат в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.53 мин; $[M+H]^+$ = 224.04.

Стадии 2&3: Указанное в заголовке соединение получают из метил О-бензил-*N*-метилсерината, следуя 2-х стадийной методике, описанной для **С-2.1**. ЖХ-МС B: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 437.30.

Общий метод 3 синтеза структурных блоков С

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-метилпиперазин-2-карбоновая кислота (С-3.1)

Стадия 1: К р-ру 1-*трет*-бутил 2-метил (2*R*)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (2.0 г, 8.2 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляют ацетат натрия (3.36 г, 41 ммоль) с последующим добавлением ТФУ (0.63 мл, 8.2 ммоль) и 37% водн. р-ра формальдегида (2.92 мл, 39 ммоль) при КТ, и полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин. Смесь охлаждают до 0°С, после чего порциями добавляют $NaBH_3CN$ (1.74 г, 26.3 ммоль). Смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 5 ч и концентрируют. Остаток распределяют между EtOAc и 1 М водн. р-ром NaOH и экстрагируют. Слои разделяют, и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2х). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают с получением 1-(*трет*-

бутил) 2-метил (*R*)-4-метилпиперазин-1,2-дикарбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.81 мин; $[M+H]^+$ = 259.22.

Стадия 2: Дигидрохлорид метил (*R*)-4-метилпиперазин-2-карбоксилата получают из 1-(*трет*-бутил) 2-метил (*R*)-4-метилпиперазин-1,2-дикарбоксилата по аналогии с методикой, описанной для **C-1.1**, стадия 2. ЖХ-МС I: t_R = 0.34 мин; $[M+H]^+$ = 159.16.

Стадии 3&4: Указанное в заголовке соединение получают из Boc-*N*-метил-L-лейцина и дигидрохлорида метил (*R*)-4-метилпиперазин-2-карбоксилата, следуя 2-х стадийной последовательности реакций, описанной для **C-2.1**. ЖХ-МС B: t_R = 0.67 мин; $[M+H]^+$ = 372.51.

В Таблице C-3 ниже перечислены структурные блоки C, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с 4-х стадийной последовательностью, описанной выше для **C-3.1**.

Таблица C-3

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
C-3.2	Ацетальдегид	(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-этилпиперазин-2-карбоновая кислота	0.56 I	386.00
C-3.3	Ацетон	(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-изопропилпиперазин-2-карбоновая кислота	0.71 B	400.51
C-3.4	Изобутиральдегид	(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-изобутилпиперазин-2-карбоновая кислота	0.75 B	414.45
C-3.5	Циклобутанон	(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-циклобутилпиперазин-2-карбоновая кислота	0.73 B	412.48
C-3.6	Циклопропанон	(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-(циклопропилметил)пиперазин-2-	0.56 I	412.30

		карбоновая кислота		

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-циклопропилпиперазин-2-карбоновая кислота (HCl-соль) (C-3.7)

Стадия 1: (1-Этоксициклопропокси)триметилсилан (2.6 мл, 12.80 ммоль), $NaBH_3CN$ (0.66 г, 9.98 ммоль) и AcOH (0.5 мл, 8.74 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил (*R*)-1-Boc-пиперазин-2-карбоксилата (1.54 г, 6.30 ммоль) в MeOH (30 мл) и ТГФ (30 мл), и полученную в результате смесь нагревают до 60°C в течение 16 ч. К охлажденной смеси добавляют воду (5 мл) с последующим добавлением 1 М водн. р-ра NaOH (10 мл), и после перемешивания в течение 15 мин летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют ДХМ (2x) и объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают с получением 1-(*трет*-бутил) 2-метил (*R*)-4-циклопропилпиперазин-1,2-дикарбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.58 мин; $[M+H]^+$ = 285.31.

Стадии 2-4: Указанное в заголовке соединение получают из 1-(*трет*-бутил) 2-метил (*R*)-4-циклопропилпиперазин-1,2-дикарбоксилата, следуя 3-х стадийной последовательности, как описано для **C-3.1**, стадии 2 - 4. ЖХ-МС B: t_R = 0.73 мин; $[M+H]^+$ = 398.43.

Общий метод 4 синтеза структурных блоков C

***N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(хроман-3-илметил)глицин (C-4.1)**

Стадия 1: HATU (219 мг, 0.58 ммоль) при КТ добавляют к р-ру Boc-*N*-метил-L-лейцина (135 мг, 0.55 ммоль), **IM-1.3** (155 мг, 0.5 ммоль) и DIPEA (0.34 мл, 2 ммоль) в ДМФА (2 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением бензил *N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-((хроман-3-ил)метил)глицината (218 мг, 81%). ЖХ-МС I: t_R = 1.35 мин; $[M+H]^+$ = 539.23.

Стадия 2: LiOH (52.9 мг, 1.26 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бензил *N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-((хроман-3-ил)метил)глицината (218 мг, 0.4 ммоль) в ТГФ/H_2O (2:1) (2 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Летучие вещества удаляют в вакууме и

водн. остаток подкисляют 2М водн. р-ром HCl, после чего экстрагируют EtOAc (3х). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением указанного в заголовке соединения **С-4.1** (200 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.62 мин; $[M+H]^+$ = 449.25.

В Таблице С-4 ниже перечислены структурные блоки С, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с 2-х стадийной последовательностью, описанной выше для **С-4.1**.

Таблица С-4

№	SM A	SM B	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
С-4.2	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.1**	*N*-(2-(*трет*-бутокси)этил)-*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)глицин	0.99 B	403.46
С-4.3	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.2**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)глицин	0.93 D	402.26
С-4.4	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.4**	*N*-(2-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этил)-*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)глицин	0.95 D	427.39
С-4.5	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.5**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)этил)глицин	1.12 D	441.36
С-4.6	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.6**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)глицин	0.97 D	401.25
С-4.7	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.7**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)этил)глицин	0.97 D	415.42
С-4.8	Boc-*N*-	**IM-1.8**	*N*-(2-(2,9-диоксаспиро[5.5]ундекан-3-	1.00	485.31

	метил-L-лейцин		ил)этил)-*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)глицин	D	
C-4.9	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.9**	*N*-(2-(1,4-диоксан-2-ил)этил)-*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)глицин	0.88 D	403.4
C-4.10	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.10**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	1.05 D	415.43
C-4.11	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.11**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-(3-метоксициклобутил)этил)глицин	0.54-0.58 I	415.25
C-4.12	**D2-1.3**	**IM-1.12**	*N*-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пент-4-иноил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин	0.58 I	395.22

Общий метод 5 синтеза структурных блоков C

(*S*)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоновая кислота (C-5.1)

Стадия 1: HATU (1.24 г, 3.25 ммоль) при КТ добавляют к р-ру Boc-*N*-метил-L-лейцина (800 мг, 3.25 ммоль), метил 2-аминоиндан-2-карбоксилата.HCl (764 мг, 3.25 ммоль) и DIPEA (2.23 мл, 13 ммоль) в ДМФА (8 мл). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем разбавляют водой (20 мл) и ДХМ (50 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 50 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (20 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 55% EtOAc в гепт, R_f = 0.34 в EtOAc/гепт. 3:7) дает метил (S)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоксилат (1.07 г, 79%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.07 мин; $[M+H]^+$ = 419.17.

Стадия 2: NaH (36.6 мг, 0.956 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру метил (S)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентанамидо)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоксилата (200 мг, 0.478 ммоль) в ДМФА (6 мл). После 10 мин перемешивания, добавляют MeI (60 мкл, 0.96 ммоль) и ледяную баню удаляют.

Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем РС распределяют между 2 н. HCl (6 мл) и ДХМ (75 мл), и слои разделяют. Водн. слой повторно экстрагируют ДХМ (2х 75 мл) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (30 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 35% - 80% EtOAc в гепт.) с получением метил (S)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.11 мин; $[M+H]^+$ = 433.07.

Стадия 3: 4 М р-р NaOH (21 мл, 83.2 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил (S)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-карбоксилата (90 мг, 2.08 ммоль) в MeOH (30 мл), и РС перемешивают при 50°C в течение 4 ч. РС охлаждают до КТ, затем смесь разбавляют ДХМ (100 мл) и подкисляют 2 М р-ром HCl (10 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (30 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **C-5.1** (796 мг, 91 %) в виде белой пены, которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 419.09.

В Таблице C-5 ниже перечислены структурные блоки C, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с 3-х стадийной последовательностью, описанной выше для **C-5.1.**

Таблица C-5

№	SM A	SM B	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
C-5.2	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Метил альфа-аминоизобутират.HCl	(S)-2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-N,4-диметилпентанамидо)-2-метилпропановая кислота	0.88 B	345.26
C-5.3	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Метил 2-амино-2-циклопропилацетат (HCl соль)	2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-N,4-	0.91 B	357.32

			диметилпентанамидо)-2-циклопропилуксусная кислота		
C-5.4	Boc-*N*-метил-L-лейцин	Метил 1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилат (HCl соль)	(S)-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-N,4-диметилпентанамидо)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновая кислота	0.95 B	393.30

Общий метод 6 синтеза структурных блоков C

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-(3-гидроксипропил)пиперазин-2-карбоновая кислота, HCl соль (C-6.1)

Стадия 1: K_2CO_3 (1.66 г, 12 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 1-(*трет*-бутил) 2-метил (R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1.0 г, 4.01 ммоль) и бензил 3-бромпропилового эфира (0.95 мл, 5.22 ммоль) в MeCN (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при 60°C в течение 17 ч. К РС добавляют воду (20 мл) и ДХМ (75 мл), затем два слоя разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2x 50 мл). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 25% EtOAc в гепт.) дает сложный 1-*трет*-бутиловый, 2-метиловый диэфир (*R*)-4-(3-бензилоксипропил)-пиперазин-1,2-дикарбоновой кислоты (1.58 г, 100%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.75 мин; $[M+H]^+$ = 393.43.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (5 мл, 20 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного 1-*трет*-бутилового, 2-метилового диэфира (R)-4-(3-бензилоксипропил)-пиперазин-1,2-дикарбоновой кислоты (1.57 г, 4 ммоль) в диоксане (7 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. РС охлаждают до КТ, затем разбавляют ДХМ (100 мл) и добавляют насыщ. водн. р-р K_2CO_3 (20 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2 x 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (100 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением сложного метилового эфира (R)-4-(3-бензилоксипропил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты

(1.06 г, 91%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.53 мин; $[M+H]^+$ = 293.32.

Стадия 3: HATU (1.36 г, 3.58 ммоль) при КТ добавляют к р-ру Boc-*N*-метил-L-лейцина (880 мг, 3.58 ммоль), сложного метилового эфира (*R*)-4-(3-бензилоксипропил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты (1.05 г, 3.58 ммоль) и DIPEA (1.84 мл, 10.7 ммоль) в ДМФА (11 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, РС разбавляют ДХМ (100 мл) и водой (10 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 15% - 42% EtOAc в гепт.) дает метил (R)-4-(3-(бензилокси)пропил)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)пиперазин-2-карбоксилат (1.67 г, 90%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.90 мин; $[M+H]^+$ = 520.39.

Стадия 4: 2М р-р NaOH (32 мл, 63.9 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил (R)-4-(3-(бензилокси)пропил)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)пиперазин-2-карбоксилата (1.66 г, 3.19 ммоль) в MeOH (60 мл), и РС перемешивают при 50°C в течение 1 ч. РС охлаждают до КТ и РС разбавляют ДХМ (100 мл) и подкисляют 25% водн. р-ром HCl (10 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (100 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением (*R*)-4-(3-бензилоксипропил)-1-[(*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентаноил]-пиперазин-2-карбоновой кислоты (1.47 г, 85 %) в виде белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.84 мин; $[M+H]^+$ = 506.36.

Стадия 5: Р-р (*R*)-4-(3-бензилоксипропил)-1-[(*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентаноил]-пиперазин-2-карбоновой кислоты (1.74 г, 3.21 ммоль) в EtOH (20 мл) инертизируют N_2/вакуумируют (3х), после чего добавляют 10% Pd/C (171 мг, 0.16 ммоль). После выполнения инертизации еще три раза, подсоединяют баллон с H_2, и РС перемешивают при КТ в течение 18 ч. Смесь концентрируют и фильтруют через набивку целита, промывая EtOH. Фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **C-6.1** (1.14 г, 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.67 мин; $[M+H]^+$ = 416.34.

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-2-карбоновая кислота, HCl-соль (C-6.2)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 5-ти стадийной последовательности, описанной для **C-6.1,** с использованием на стадии 1 бензил 2-бромэтилового эфира взамен бензил 3-бромпропиллового эфира. ЖХ-МС B: t_R = 0.67 мин; $[M+H]^+$ = 402.07.

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-2-карбоновая кислота, HCl соль (C-6.3)

Стадия 1: 1-Бром-2-метоксиэтан (4.31 мл, 44.9 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 1-(*трет*-бутил) 2-метил (R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (4.00 г, 16 ммоль) и DIPEA (8.41 мл, 48.1 ммоль) в MeCN (87 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Смесь концентрируют, и остаток распределяют между водой (10 мл) и ДХМ (50 мл). Слои разделяют, и водн. слой повторно экстрагируют ДХМ (2x 75 мл). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением сложного 1-*трет*-бутилового, 2-метилового диэфира (R)-4-(2-метоксиэтил)-пиперазин-1,2-дикарбоновой кислоты в виде оранжевого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.54 мин; $[M+H]^+$ = 303.36.

Стадии 2 - 4: Указанное в заголовке соединение получают из сложного 1-*трет*-бутилового, 2-метилового диэфира (*R*)-4-(2-метоксиэтил)-пиперазин-1,2-дикарбоновой кислоты, следуя последовательности реакций, описанной для **C-6.1**, стадии 2 - 4. ЖХ-МС B: t_R = 0.71 мин; $[M+H]^+$ = 416.36.

(*S*)-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*-(3-метоксипропил)-4-метилпентанамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота (C-6.4)

Стадия 1: Сложный метиловый эфир 1-(3-метоксипропиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты получают из метил 1-аминоциклопропанкарбоксилата и 1-бром-3-метоксипропана, следуя реакции, описанной для **C-6.3**, стадия 1. ЖХ-МС B: t_R = 0.39 мин; $[M+H]^+$ = 188.43.

Стадии 2&3: Указанное в заголовке соединение получают из сложного метилового эфира 1-(3-метоксипропиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты, следуя последовательности реакций, описанной для **C-6.1**, стадии 3&4. ЖХ-МС B: t_R = 0.91 мин; $[M+H]^+$ = 401.30.

Общий метод 7 синтеза структурных блоков C

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-((2,2,2-трихлорэтокси)карбонил)пиперазин-2-карбоновая кислота (C-7.1)

Стадия 1: 2,2,2-Трихлорэтилхлорформиат (1.2 мл, 8.54 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 1-(*трет*-бутил) 2-метил (R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (2.0 г, 8.02 ммоль) и DIPEA (2.88 мл, 16.5 ммоль) в ДХМ (40 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 45 мин. РС разбавляют ДХМ (100 мл) и водой (20 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 60% EtOAc в гепт, R_f = 0.3 в EtOAc/гепт. 1:1) дает 1-(*трет*-бутил) 2-метил 4-(2,2,2-трихлорэтил) (R)-пиперазин-1,2,4-трикарбоксилат (2.90 г, 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.13 мин; $[M+H]^+$ = 545.75.

Стадии 2 - 4: Указанное в заголовке соединение получают из 1-(*трет*-бутил) 2-метил 4-(2,2,2-трихлорэтил) (R)-пиперазин-1,2,4-трикарбоксилата, следуя последовательности реакций, описанной для **C-6.1**, стадии 2 - 4. ЖХ-МС B: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 531.98.

Общий метод 8 синтеза структурных блоков C

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-4-фенилпиперазин-2-карбоновая кислота (C-8.1)

Стадия 1: $Cu(OAc)_2$ (749 мг, 6.2 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 1-(*трет*-бутил) 2-метил (R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1.00 г, 4.01 ммоль) и фенилбороновой кислоты (749 мг, 4.01 ммоль) в ДХМ (20 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РС разбавляют ДХМ и промывают холодной водой (20 мл) и соляным р-ром (20 мл). Орг. слой сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает сложный 1-*трет*-бутиловый, 2-метиловый диэфир (R)-4-фенилпиперазин-1,2-дикарбоновой кислоты (337 мг, 26%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.02 мин; $[M+H]^+$ = 321.13.

Стадия 2: ТФУ (0.8 мл, 10.6 ммоль) добавляют к р-ру сложного 1-*трет*-бутилового, 2-метилового диэфира (R)-4-фенилпиперазин-1,2-дикарбоновой кислоты (337 мг, 1.06 ммоль) в ДХМ (40 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 24 ч. РС разбавляют ДХМ (10 мл) и нейтрализуют

насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ (30 мл). Слои разделяют, и водн. слой повторно экстрагируют ДХМ (20 мл). Объединенные орг. экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют с получением сложного метилового эфира (*R*)-4-фенилпиперазин-2-карбоновой кислоты (232 мг, 100%) в виде желтоватого масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.52 мин; $[M+H]^+$ = 221.32.

Стадии 3&4: Указанное в заголовке соединение получают из Boc-*N*-метил-L-лейцина и сложного метилового эфира (*R*)-4-фенилпиперазин-2-карбоновой кислоты, следуя последовательности реакций, описанной для **C-2.1**. ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 433.9.

(RS)-1-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота (C-8.2)

Стадия 1: Смесь 1-*трет*-бутил 2-метил (2R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (2500 мг, 10 ммоль), 2-бром-5-фторпиридина (2161 мг, 12 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (473 мг, 0.501 ммоль) и хлорида 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолия (426 мг, 1 ммоль) в толуоле (30 мл) дегазируют и инертизируют аргоном. РС затем нагревают до 100°C в течение 4 ч 30 мин до достижения полного превращения согласно данным ЖХ-МС. Раствор охлаждают обратно до КТ и фильтруют через стекловолоконный фильтр. К полученному в результате фильтрату добавляют воду и орг. слой собирают; неорг. фазу затем дополнительно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу последовательно промывают насыщ. водн. р-ром NH_4Cl, насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ и соляным р-ром, сушат над $MgSO_4$, и затем концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (0% - 30% EtOAc в Hept) с получением 1-(*трет*-бутил) 2-метил (R)-4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата в виде желтого масла (2.21 г). ЖХ-МС В: t_R = 0.92 мин; $[M+H]^+$ = 340.16.

Стадия 2-4: Указанное в заголовке соединение получают из boc-*N*-метил-L-лейцина и 1-(*трет*-бутил) 2-метил (R)-4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата, следуя последовательности реакций 2 – 4, описанной для **C-8.1**. Значительную эпимеризацию наблюдают на хиральном центре пиперазина в конце 4-й стадии последовательности. ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; $[M+H]^+$ = 453.37.

Общий метод 9 синтеза структурных блоков C

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-(пиридин-3-илсульфонил)пиперазин-2-карбоновая кислота (C-9.1)

Стадия 1: Пиридин-3-сульфонилхлорид (2.33 г, 12.8 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 1-(*трет*-бутил) 2-метил (R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (2.00 г, 8.02 ммоль) и TEA (3.37 мл, 24.1 ммоль) в ДХМ (80 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. РС разбавляют ДХМ (75 мл) и водой (10 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 80% - 85% EtOAc в гепт, R_f= 0.42 в EtOAc/гепт. 7:3) дает сложный 1-*трет*-бутиловый, 2-метиловый диэфир (*R*)-4-(пиридин-3-сульфонил)-пиперазин-1,2-дикарбоновой кислоты (3.06 г, 99%) в виде белой пены. ЖХ-МС B: t_R = 0.89 мин; $[M+H]^+$ = 386.16.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (9.73 мл, 38.9 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного 1-*трет*-бутилового, 2-метилового диэфира (*R*)-4-(пиридин-3-сульфонил)-пиперазин-1,2-дикарбоновой кислоты (3.0 г, 7.78 ммоль) в диоксане (10 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Суспензию фильтруют и твердые вещества промывают ТВМЕ (20 мл) с получением дигидрохлорида метил (*R*)-4-(пиридин-3-илсульфонил)пиперазин-2-карбоксилата (3.12 г, 112%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.44 мин; $[M+H]^+$ = 286.15.

Стадии 3&4: Указанное в заголовке соединение получают из Boc-*N*-метил-L-лейцина и дигидрохлорида (метил (*R*)-4-(пиридин-3-илсульфонил)пиперазин-2-карбоксилата, следуя последовательности реакций, описанной для **C-2.1**. ЖХ-МС B: t_R = 0.93 мин; $[M+H]^+$ = 499.27.

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-((5-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)пиперазин-2-карбоновая кислота (C-9.2)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 4-х стадийной последовательности, описанной для **C-9.1,** используя на стадии 1 5-метоксипиридин-3-сульфонилхлорид взамен пиридин-3-сульфонилхлорида. ЖХ-МС B: t_R = 0.96 мин; $[M+H]^+$ = 529.10.

Общий метод 10 синтеза структурных блоков С

В Таблице С-10 ниже перечислены структурные блоки С, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с последовательностью, описанной выше для **С-1.1**, стадии 3&4.

Таблица С-10

№	SM A	SM B	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
С-10.1	**D2-1.1**	**IM-2.2**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопентилпропаноил)-*N*-(((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.55-0.62 I	427.25
С-10.2	**D2-1.1**	**IM-2.1**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопентилпропаноил)-*N*-(((S)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.59-0.61 I	427.24
С-10.3	**D2-1.2**	**IM-2.2**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-*N*-(((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.58-0.66 I	441.28
С-10.4	**D2-1.2**	**IM-2.1**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-*N*-(((S)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.59-0.64 I	441.27
С-10.5	**D2-2.1**	**IM-2.1**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклобутилпропаноил)-*N*-(((S)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.55-0.59 I	413.22
С-10.6	**D2-2.1**	**IM-2.2**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклобутилпропаноил)-*N*-(((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.53-0.60 I	413.20
С-10.7	**D2-1.4**	**IM-2.2**	N-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(ме-	0.48-0.53	399.21

			тил)амино)-3-циклопропилпропаноил)-N-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)глицин	I	
C-10.8	**D2-1.4**	**IM-2.3**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопропилпропаноил)-*N*-(2-((S)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.51-0.56 I	413.3
C-10.9	**D2-1.4**	**IM-2.4**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопропилпропаноил)-*N*-(2-((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.52-0.58 I	413.23
C-10.10	**D2-2.1**	**IM-2.3**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклобутилпропаноил)-*N*-(2-((S)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.55-0.60 I	427.34
C-10.11	**D2-2.1**	**IM-2.4**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклобутилпропаноил)-*N*-(2-((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.55-0.60 I	427.33
C-10.12	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-2.3**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-((S)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.53-0.61 I	415.25
C-10.13	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-2.4**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.53-0.61 I	415.25
C-10.14	**D2-1.1**	**IM-1.10**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопентилпропаноил)-*N*-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	1.01 B	441.39
C-10.15	**D2-1.2**	**IM-1.10**	*N*-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-*N*-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.61-0.65 I	455.31

C-10.16	**D2-1.1**	**IM-1.12**	(S)-*N*-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопентилпропаноил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин	0.70 I	439.29
C-10.17	**D2-1.2**	**IM-1.12**	(S)-*N*-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклогексилпропаноил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин	0.73 I	453.34
C-10.18	**D2-2.1**	**IM-1.12**	(S)-*N*-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклобутилпропаноил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин	0.67 I	425.28
C-10.19	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.12**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин	0.72 I	413.26
C-10.20	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-2.2**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.51-0.59 I	401.89
C-10.21	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-2.1**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(((S)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.54 I	401.87
C-10.22	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.10**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	1.05 B	415.43
C-10.23	Boc-*N*-метил-глицин	**IM-1.12**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилглицил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин	2.09 F	Ионизация отсутствует
C-10.24	Boc-*N*-метил-L-аланин	**IM-1.12**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-аланил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин	2.20 F	371.20
C-10.25	Boc-*N*-метил-L-лейцин	**IM-1.15**	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(3-фенилпропил)глицин	1.78-1.84 J	421.20
C-10.26	**D2-1.4**	**IM-1.12**	(S)-*N*-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопропилпропаноил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин	0.63 I	411.28

Общий метод 11 синтеза структурных блоков C

(*S*)-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопентил-*N*-метилпропанамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота (C-11.1)

Стадия 1: Бензилхлорформиат (4.6 мл, 30.6 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил 1-аминоциклопропанкарбоксилата (3.25 г, 27.7 ммоль) и $NaHCO_3$ (9.64 г, 115 ммоль) в ДХМ (30 мл) и H_2O (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ. Спустя 2 ч, два слоя разделяют, и водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 30 мл). Объединенные орг. экстракты концентрируют с получением сложного метилового эфира 1-бензилоксикарбониламиноциклопропанкарбоновой кислоты (7.28 г, 106%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.79 мин; $[M+H]^+$ = 250.37.

Стадия 2: NaH (1.85 г, 46.3 ммоль) при 0°C добавляют к ДМФА (45 мл) с последующим добавлением р-ра сложного метилового эфира 1-бензилоксикарбониламиноциклопропанкарбоновой кислоты (7.28 г, 29.2 ммоль) в ДМФА (30 мл). Спустя 45 мин добавляют MeI (5.5 мл, 87.5 ммоль), и смесь нагревают до КТ в течение ночи. РС распределяют между H_2O (50 мл) и EtOAc (150 мл), и слои разделяют. Водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2х 75 мл) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (40 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением сложного метилового эфира 1-(бензилоксикарбонилметиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты (7.70 г, 100%) в виде оранжевой жидкости, которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.88 мин; $[M+H]^+$ = 264.33.

Стадия 3: Р-р сложного метилового эфира 1-(бензилоксикарбонилметиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты (4.00 г, 11.4 ммоль) в MeOH (18 мл) инертизируют N_2/вакуумируют (3х), после чего добавляют 10% Pd/C (606 мг, 0.57 ммоль). После выполнения инертизации еще три раза, подсоединяют баллон с H_2, и РС перемешивают в течение 18 ч. Смесь концентрируют и фильтруют через набивку целита, промывая EtOH. Фильтрат концентрируют (осторожно, продукт неустойчив) с получением сложного метилового эфира 1-метиламиноциклопропанкарбоновой кислоты (653 мг, 44%). ЖХ-МС B: t_R = 0.26 мин; $[M+H]^+$ = 130.24.

Стадии 4&5: Указанное в заголовке соединение получают из **D2-1.1** и сложного метилового эфира 1-метиламиноциклопропанкарбоновой кислоты,

следуя 2-х стадийной последовательности, описанной для **C-2.1**. ЖХ-МС B: t_R = 0.92 мин; $[M+H]^+$ = 369.29.

Общий метод 12 синтеза структурных блоков C

***N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(3-метоксипропил)-D-аланин (C-12.1)**

Стадия 1: NaH_3BCN (398 мг, 6.02 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного метилового эфира D-аланина.HCl (600 мг, 4.3 ммоль), 3-метоксипропиональдегида (429 мг, 4.73 ммоль), молекулярных сит 3A (450 мг) и AcOH (0.295 мл, 5.16 ммоль) в MeOH (19 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 35 мин. Смесь концентрируют и к остатку добавляют ДХМ. Орг. слой промывают насыщ. р-ром $NaHCO_3$ и водн. слой повторно экстрагируют ДХМ. Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением сложного метилового эфира (*R*)-2-(3-метоксипропиламино)-пропионовой кислоты (615 мг, 82%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R= 0.33; $[M+H]^+$ = 176.50.

Стадии 2&3: Указанное в заголовке соединение получают из сложного метилового эфира (*R*)-2-(3-метоксипропиламино)-пропионовой кислоты, следуя 2-х стадийной последовательности, описанной для **C-2.1**. ЖХ-МС B: t_R = 0.91 мин; $[M+H]^+$ = 389.42.

Общий метод 13 синтеза структурных блоков C

(*S*)-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*-(2-метоксиэтил)-4-метилпентанамидо)циклопропан-1-карбоновая кислота (C-13.1)

Стадия 1: Бензилбромид (4.41 мл, 36.4 ммоль) добавляют к суспензии 1-*трет*-бутоксикарбониламиноциклопропанкарбоновой кислоты (7.00 г, 33.0 ммоль) и K_2CO_3 (6.92 г, 49.6 ммоль) в MeCN (320 мл). Полученную в результате смесь нагревают до 60°C в течение 15 ч. РС концентрируют и к остатку добавляют EtOAc и воду. Орг. слой отделяют и промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением сложного бензилового эфира 1-*трет*-бутоксикарбониламиноциклопропанкарбоновой кислоты (9.97 г, 104%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.95 мин; $[M+H]^+$ = 292.31.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (84.0 мл, 336 ммоль) при КТ добавляют к суспензии сложного бензилового эфира 1-*трет*-бутоксикарбониламиноциклопропанкарбоновой кислоты (9.97 г, 33.0 ммоль) в ДХМ (20 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. РС концентрируют и упаривают совместно с ДХМ в ВВ с получением сложного бензилового эфира 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты.HCl (7.93 г, 105%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 0.50 мин; $[M+H]^+$ = 192.34.

Стадия 3: 2-Нитробензолсульфонилхлорид (8.30 г, 36.4 ммоль) при 0°C порциями добавляют к суспензии сложного бензилового эфира 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты.HCl (7.93 г, 33.0 ммоль) и ТЕА (13.9 мл, 99.1 ммоль) в ДХМ (70 мл). Ледяную баню удаляют спустя 30 мин и смесь перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. РС распределяют между насыщ. р-ром $NaHCO_3$ и ДХМ и слои разделяют. Водн. слой повторно экстрагируют ДХМ и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (40 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (EtOAc/гепт. 3:7 - 1:1, R_f = 0.21 в EtOAc/гепт. 3:7) дает сложный бензиловый эфир 1-(2-нитробензолсульфониламино)-циклопропанкарбоновой кислоты (12.05 г, 97%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.96 мин; $[M+H]^+$ = 377.29.

Стадия 4: DIAD (2.1 мл, 10.2 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к р-ру сложного бензилового эфира 1-(2-нитробензолсульфониламино)-циклопропанкарбоновой кислоты (2.00 г, 5.31 ммоль), 2-метоксиэтанола (0.635 мл, 7.97 ммоль) и PPh_3 (2.83 г, 10.2 ммоль) в ТГФ (55 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин, затем при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрируют и очищают с помощью ФХ (EtOAc/гепт, 3:7 - 1:1, R_f = 0.39 в EtOAc/гепт. 1:1) с получением бензил 1-((*N*-(2-метоксиэтил)-2-нитрофенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксилата (3.55 г, 154%) в виде желтого масла. ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 435.20.

Стадия 5: При КТ тиофенол (0.844 мл, 7.97 ммоль) по каплям добавляют к р-ру бензил 1-((N-(2-метоксиэтил)-2-нитрофенил)сульфонамидо)циклопропан-1-карбоксилата (3.55 г, 5.31 ммоль) и K_2CO_3 (1.18 г, 8.5 ммоль) в ДМФА (28 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь распределяют между EtOAc и водой. Орг. слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют до тех пор, пока не будет присутствовать только

ДМФА. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает сложный бензиловый эфир 1-(2-метоксиэтиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты (848 мг, 64%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.58 мин; $[M+H]^+$ = 250.33.

Стадии 6&7: Указанное в заголовке соединение получают из сложного бензилового эфира 1-(2-метоксиэтиламино)-циклопропанкарбоновой кислоты, следуя последовательности реакций, описанной для **C-1.1**, стадии 3&4. ЖХ-МС B: t_R = 0.91 мин; $[M+H]^+$ = 389.42.

Общий метод 14 синтеза структурных блоков C

(*R*)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-этил-L-лейцил)пиперидин-2-карбоновая кислота (C-14.1)

Стадия 1: Ацетальдегид (2.33 мл, 41.2 ммоль) при КТ добавляют к р-ру Fmoc-Leu-OH (3.00 г, 8.23 ммоль) и *p*TsOH.H_2O (145 мг, 0.82 ммоль) в PhMe (150 мл), и полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником с аппаратом Дина-Старка в течение 19 ч. Ацетальдегид (2.33 мл, 41.2 ммоль) добавляют снова спустя 4 ч и 6 ч. Смесь охлаждают до КТ, после чего распределяют между EtOAc и насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$. Фазы разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. слои сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 20% EtOAc в гепт.) дает (9*H*-флуорен-9-ил)метил (4*S*)-4-изобутил-(2*R*,*S*)-2-метил-5-оксооксазолидин-3-карбоксилат в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.13 мин; $[M+H]^+$ = 380.15.

Стадия 2: К р-ру (9*H*-флуорен-9-ил)метил (4*S*)-4-изобутил-(2*R*,*S*)-2-метил-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (3.0 г, 8.0 ммоль) в ДХМ (30 мл) при КТ добавляют ТФУ (31.3 мл, 0.40 моль) с последующим добавлением триэтилсилана (3.89 мл, 23.9 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 19 ч. Смесь концентрируют и упаривают совместно с ДХМ (2x). Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 50% EtOAc в гепт. & 1% AcOH) дает *N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-этил-L-лейцин в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.05 мин; $[M+H]^+$ = 382.16.

Стадия 3: Метил (*R*)-1-(*N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-этил-L-лейцил)пиперидин-2-карбоксилат получают из *N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-этил-L-лейцина и HCl-соли сложного метилового эфира

(*R*)-пиперидин-2-карбоновой кислоты, следуя методике, описанной для **C-2.1**, стадия 1. ЖХ-МС I: t_R = 1.36 мин; $[M+H]^+$ = 507.33.

Стадия 4: При КТ р-р метил (*R*)-1-(*N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-этил-L-лейцил)пиперидин-2-карбоксилата (1.98 г, 3.91 ммоль) и 2М водн. NaOH (3.9 мл, 7.82 ммоль) в MeOH (7.8 мл) перемешивают в течение 18 ч. MeOH упаривают в вакууме и остаток разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты отбрасывают и водн. фазу упаривают досуха с получением (*R*)-1-(этил-L-лейцил)пиперидин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.55 мин; $[M+H]^+$ = 271.30.

Стадия 5: Р-р Boc-ангидрида (898 мг, 4.12 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) при КТ добавляют к р-ру (*R*)-1-(этил-L-лейцил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (1.06 г, 3.92 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) и 1М водн. р-ре NaOH (3.9 мл, 3.92 ммоль). Спустя 19 ч добавляют TEA (1.09 мл, 7.84 ммоль), и спустя еще 5 ч добавляют дополнительное количество Boc-ангидрида (170 мг, 0.78 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 1 ч. РС подкисляют 2М водн. р-ром HCl и экстрагируют TBME (2x). Объединенные орг. экстракты промывают водой, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) дает указанное в заголовке соединение **C-14.1** в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.98 мин; $[M+H]^+$ = 371.21.

Общий метод 16 синтеза структурных блоков C

***N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-циклогексилэтил)глицин (C-16.1)**

Стадии 1&2: Указанное в заголовке соединение получают из **D2-3.1** и **IM-1.12**, следуя методике, описанной для **C-4.1**, стадии 1&2. ЖХ-МС I: t_R = 0.64 мин; $[M+H]^+$ = 397.29.

В Таблице C-16 ниже перечислены структурные блоки C, которые получают из **D2-3.1** и соответствующего исходного вещества по аналогии с последовательностью, описанной выше для **C-16.1**.

Таблица C-16

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод	Данные MC m/z

			ЖХ-МС	$[M+H]^+$
C-16.2	**IM-2.5**	*N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(((*S*)-хроман-3-ил)метил)глицин	0.56 I	433.14
C-16.3	**IM-2.6**	*N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(((*R*)-хроман-3-ил)метил)глицин	0.56 I	433.17
C-16.4	**IM-2.2**	*N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(((*R*)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.50 I	385.18
C-16.5	**IM-2.1**	*N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(((*S*)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.49 I	385.17
C-16.6	**IM -2.3**	*N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-((*S*)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.52-0.54 I	399.21
C-16.7	**IM-2.4**	*N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-(2-((*R*)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицин	0.52-0.54 I	399.21
C-16.8	**IM-1.16**	*N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-((2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)глицин	0.95 B	419.37
C-16.9	**IM-1.14**	*N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-((6,6-диметилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицин	0.98 B	413.43

Общий метод 17 синтеза структурных блоков C *N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метил-D-фенилаланин (C-17.1)

Стадия 1: PyClop (352 мг, 0.82 ммоль) при КТ добавляют к р-ру **IM-3.1** (200 мг, 0.682 ммоль), **D2-3.1** (156 мг, 0.682 ммоль) и DIPEA (0.36 ммоль, 2.05 ммоль) в ДХМ (3 мл), и РС нагревают до 40°C в течение ночи. К РС добавляют воду (5 мл), и продукт экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ дает метил *N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метил-D-фенилаланинат. ЖХ-МС B: t_R = 1.06 мин; $[M+H]^+$ = 405.19.

Стадия 2: $LiOH.H_2O$ (40.1 мг, 0.96 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил *N*-(*N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метил-D-фенилаланината (193 мг, 0.478 ммоль) в смеси растворителей ТГФ/MeOH/H_2O 2/1/1 (2.5 мл), и РС нагревают до 100°C в течение 15 ч. ТГФ и MeOH упаривают и остаток

подкисляют 1M HCl до pH 1, и затем экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением **C-17.1**, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.53-0.56 мин; $[M+H]^+$ = 391.23.

В Таблице C-17 ниже перечислены структурные блоки C, которые получают из **D2-3.1** и соответствующего исходного вещества по аналогии с последовательностью, описанной выше для **C-17.1**.

Таблица C-17

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
C-17.2	**IM-3.2**	(*R*)-2-((*S*)-2-(((аллилокси)карбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-циклогексилпропановая кислота	1.03 B	397.25
C-17.3	**IM-3.3**	(*R*)-2-((*S*)-2-(((аллилокси)карбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-2-циклопентилуксусная кислота	0.96 B	369.13
C-17.4	Метил 1-(метиламино)циклопентан-1-карбоксилат	(*S*)-1-(2-(((аллилокси)карбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклопентан-1-карбоновая кислота	0.89 B	355.23
C-17.5	**IM-4.1**	(*S*)-1-(2-(((аллилокси)карбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновая кислота	1.00 B	391.17

Общий метод 18 синтеза структурных блоков C

2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил) (метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3(4,4-дифторциклогексил)пропановая кислота (C-18.1)

Стадия 1: 60% дисперсию NaH в минеральном масле (374 мг, 9.76 ммоль) при 0°C добавляют к суспензии 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(4,4-

дифторциклогексил)пропановой кислоты (1.0 г, 3.25 ммоль) в ТГФ (20 мл). РС перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем при КТ в течение еще 10 мин. РС охлаждают обратно до 0°C, по каплям добавляют MeI (0.614 мл, 9.76 ммоль), и РС нагревают до КТ в течение ночи. Добавляют воду и EtOAc, затем два слоя разделяют. Водн. слой промывают EtOAc (2x) и объединенные орг. слои сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт.) дает метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(4,4-дифторциклогексил)пропаноат (434 мг, 40%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 336.26.

Стадия 2: ТФУ (0.99 мл, 12.9 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(4,4-дифторциклогексил)пропаноата (300 мг, 0.61 ммоль) в ДХМ (10 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме, и остаток упаривают совместно с ДХМ (3x) с получением 2,2,2-трифторацетата метил-3-(4,4-дифторциклогексил)-2-(метиламино)пропаноата, который используют как таковой на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.56 мин; $[M+H]^+$ = 236.31.

Стадии 3&4: Указанное в заголовке соединение получают из 2,2,2-трифторацетата метил-3-(4,4-дифторциклогексил)-2-(метиламино)пропаноата и Boc-*N*-метил-L-лейцина, следуя последовательности реакций, описанной для **C-2.1**, стадии 1&2. ЖХ-МС B: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 449.27.

В Таблице C-18 ниже перечислены структурные блоки C, которые получают из Boc-*N*-метил-L-лейцина и соответствующего SM по аналогии с 4-х стадийной последовательностью, описанной выше для **C-18.1**. Альтернативно, на стадии 2, снятие Boc-защиты можно выполнить в присутствии 4M HCl в диоксане взамен ТФУ.

Таблица C-18

№	SM Стадия 1	SM Стадия 3	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
C-18.2	Boc-*O*-бензил-D-гомосерин	Boc-*N*-метил-L-лейцин	*O*-бензил-*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метил-D-гомосерин	1.02 B	451.22.
C-	Boc-D-Val-OH	Boc-*N*-метил-L-	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-	0.96	359.33

18.3		лейцин	*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метил-D-валин	B	
C-18.4	Boc-D-Leu-OH	Boc-*N*-метил-L-лейцин	*N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метил-D-лейцин	1.00 B	373.33
C-18.5	(*R*)-*N*-Boc-2-амино-масляная кислота[+]	Boc-*N*-метил-L-лейцин	(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)бутановая кислота	0.92 B	345.31
C-18.6	(*R*)-Boc-2-амино-4,4-дифтор-масляная кислота[+]	Boc-*N*-метил-L-лейцин	(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4,4-дифторбутановая кислота	0.93 B	381.26
C-18.7	*(R)*-*N*-Boc-2-амино-3-циклопропил-пропановая кислота	Boc-*N*-метил-L-лейцин	*(R)*-2-((*S)*-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-циклопропилпропановая кислота	0.98 B	371.53
C-18.8	*(R)*-*N*-Boc-2-амино-3-циклобутил-пропановая кислота	Boc-*N*-метил-L-лейцин	*(R)*-2-((*S)*-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-циклобутилпропановая кислота	1.00 B	385.20
C-18.9	*рац*-*N*-Boc-*O*-этил-гомосерин	Boc-*N*-метил-L-лейцин	(RS)-*N*-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-O-этил-*N*-метилгомосерин	0.92 B	389.37
C-18.10	*(R)*-*N*-Boc-2-амино-4,4-диметилпен-	Boc-*N*-метил-L-лейцин	*(R)*-2-((*S)*-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-	1.03 B	387.26

	тановая кислота[+]		диметилпентанамидо)-4,4-диметилпентановая кислота		

[+] SM, использованное на стадии 1, синтезируют из коммерчески доступных незащищенных аминокислот, используя стандартные условия boc-защиты.

Общий метод 19 синтеза структурных блоков С

1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-фенилпиперидин-2-карбоновая кислота (С-19.1)

Стадия 1: K_2CO_3 (860 мг, 6.22 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного 1-*трет*-бутилового эфира 4-фенилпиперидин-1,2-дикарбоновой кислоты (1.0 г, 3.11 ммоль) и MeI (0.775 мл, 12.4 ммоль) в ДМФА (8 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 20 мин. К РС добавляют воду (10 мл) и ДХМ (100 мл), затем слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением 1-*(трет*-бутил) 2-метил 4-фенилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (1.14 г, 105%) в виде желтого масла, который используют как таковой на следующей стадии. ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 320.29.

Стадия 2: 5М HCl в ^{i}PrOH (3.44 мл, 17.2 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 1-(*трет*-бутил) 2-метил 4-фенилпиперидин-1,2-дикарбоксилата (1.10 г, 3.44 ммоль) в ^{i}PrOH (5 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч, затем при 50°С в течение 30 мин. Смесь концентрируют с получением HCl-соли метил-4-фенилпиперидин-2-карбоксилата (878 мг, 100%) в виде желтого порошка, который используют как таковой на следующей стадии. ЖХ-МС В: t_R = 0.56 мин; $[M+H]^+$ = 220.35.

Стадии 3&4: Указанное в заголовке соединение получают из HCl-соли метил-4-фенилпиперидин-2-карбоксилата и Boc-*N*-метил-L-лейцина, следуя последовательности реакций, описанной для **С-2.1**, стадии 1&2. ЖХ-МС В: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 449.27.

Общий метод 20 синтеза структурных блоков С

(R)-2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота (C-20.1)

Стадия 1: HATU (1.52 г, 4 ммоль) при КТ добавляют к р-ру Boc-D-Glu-Ome (1.00 г, 3.64 ммоль), *N*-гидроксиацетамидина (296 мг, 4 ммоль) и DIPEA (1.87 мл, 10.9 ммоль) в ДХМ (10 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. Смесь концентрируют с получением целевого промежуточного соединения. ЖХ-МС B: t_R = 0.82 мин; $[M+H]^+$ = 380.29. Сырое промежуточное соединение растворяют в диоксане (10 мл) и перемешивают при 80°C в течение ночи. К РС добавляют воду (10 мл) и ДХМ (100 мл), затем слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2x 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 20% EtOAc в гепт. с R_f = 0.12 в EtOAc/гепт. 1:9) дает метил (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноат (952 мг, 72%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 362.25.

Стадия 2: HCl-соль метил (R)-2-амино-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата получают из метил (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата, следуя методике, описанной для **C-19.1**, стадия 2.

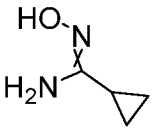
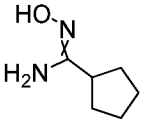
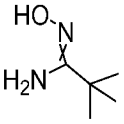
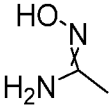
Стадии 3: Метил (R)-2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентанамидо)-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноат получают из HCl-соли метил (R)-2-амино-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата и Boc-*N*-метил-L-лейцина, следуя реакции, описанной для **C-2.1**, стадия 1. ЖХ-МС B: t_R = 1.10 мин; $[M+H]^+$ = 489.22.

Стадия 4: NaH (216 мг, 5.65 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру метил (R)-2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентанамидо)-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутаноата (920 мг, 1.88 ммоль) в ДМФА (9 мл). После 5 мин перемешивания, при 0°C к р-ру добавляют MeI (0.469 мл, 7.53 ммоль), затем ледяную баню удаляют, и РС перемешивают при КТ в течение 4 ч. Контроль реакции с помощью ЖХ/МС показывает, что во время метилирования также происходит омыление (t_R отличается от SM). К РС добавляют воду (15 мл) и TBME (20 мл), затем слои разделяют и водн. слой промывают TBME (1x 20 мл). Водн. слой обрабатывают 2M HCl (10 мл) и экстрагируют ДХМ (2x 20 мл).

Объединенный ДХМ слои промывают соляным р-ром (10 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **C-20.1** (688 мг, 75%) в виде желтого масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 489.24.

В Таблице C-20 перечислены структурные блоки C, полученные в соответствии с 4-х стадийной последовательностью, описанной выше для **C-20.1**. В тех случаях, когда омыление не происходит в условиях метилирования, добавляют дополнительную стадию для омыления сложного эфира до карбоновой кислоты (4 н. NaOH в MeOH, по аналогии со стадией 3 **C-5.1**).

Таблица C-20

№	**SM** гидрокси-ацетимид-амид*	**Условия для Стадии 4**	**Продукт**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
C-20.2		-20°C 3 мин	(*R*)-2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота	0.97 A	453.21
C-20.3		-20°C 20 мин	(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота	1.04 A	481.19
C-20.4		от 0°C до КТ 10 мин при КТ	(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота	1.03 A	469.22
C-20.5		0°C 20 мин	(*R*)-2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота	0.89 A	427.25

*Если коммерчески недоступен, гидроксиацетимидамид синтезируют в стандартных условиях из соответствующего ему нитрила.

Общий метод 21 синтеза структурных блоков C

***N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N,O*-диметилгомосерин (C-21.1)**

Стадия 1: MeI (0.67 мл, 10.6 ммоль при КТ добавляют к р-ру Boc-D-гомосерина (2.0 г, 8.85 ммоль) и K_2CO_3 (1.85 г, 13.3 ммоль) в ДМФА (30 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. слои промывают водой и соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением *трет*-бутил (R)-(2-оксотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (2.07 г, 116%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.60 мин; Ионизация отсутствует.

Стадия 2: ТФУ (3.29 мл, 43 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (R)-(2-оксотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (2.0 г, 8.6 ммоль) в ДХМ (20 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 6 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме и остаток упаривают совместно с ДХМ (3x) с получением сырого 2,2,2-трифторацетата (R)-3-аминодигидрофуран-2(3H)-она (3.0 г, 160%), который используют как таковой на следующей стадии. С помощью ЖХ-МС не удалось обнаружить образования продукта, наблюдалось только исчезновение SM.

Стадия 3: HATU (5.83 г, 15.3 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2,2,2-трифторацетата (R)-3-аминодигидрофуран-2(3*H*)-она (3.00 г), Boc-*N*-метил-L-лейцина (3.70 г, 14.6 ммоль) и DIPEA (7.16 мл, 41.8 ммоль) в ДМФА (20 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. Смесь распределяют между водой и EtOAc, и слои разделяют, и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают водой и соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 50% EtOAc в гепт.) дает *трет*-бутил метил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)амино)пентан-2-ил)карбамат (2.21 г, 75%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.87 мин; $[M+H]^+$ = 329.28.

Стадия 4: 8M водн. р-р NaOH (1.7 мл, 13.5 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил метил((S)-4-метил-1-оксо-1-(((R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)амино)пентан-2-ил)карбамата (2.21 г, 6.73 ммоль) в диоксане (20 мл), и РС перемешивают при 50°C в течение 1 ч. РС концентрируют досуха, затем сырой

продукт вносят в ДХМ и подкисляют 2 н. водн. р-ром HCl (pH 3). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (3x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцилгомосерина (2.40 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. Во время раскрытия лактона происходила эпимеризация. ЖХ-МС B: t_R = 0.75 мин; $[M+H]^+$ = 347.30.

Стадия 5: 60% дисперсию NaH в минеральном масле (796 мг, 20.8 ммоль) при КТ порциями добавляют к р-ру *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцилгомосерина (2.40 мг, 6.93 ммоль) в ДМФА (50 мл), затем добавляют MeI (1.74 мл, 27.7 ммоль) и перемешивание при КТ продолжают в течение 1 ч. Смесь распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают водой и соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 100% EtOAc) дает метил *N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*,*O*-диметилгомосеринат (692 мг, 26%) в виде желтоватого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.99 мин; $[M+H]^+$ = 389.26.

Стадия 6: 8 М водн. р-р NaOH (1.7 мл, 3.56 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил *N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-N,O-диметилгомосерината (692 мг, 1.78 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл), и РС перемешивают при 50°C в течение 1 ч. РС концентрируют досуха, затем сырой продукт вносят в ДХМ и подкисляют 2 н. водн. р-ром HCl (pH 3). Слои разделяют, и водн. слой экстрагируют ДХМ (3x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **C-21.1** (750 мг, 112%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.88 мин; $[M+H]^+$ = 375.32.

Общий метод 22 синтеза структурных блоков C

(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропановая кислота (C-22.1)

Стадия 1: Бензилбромид (4.71 мл, 38.8 ммоль) при КТ добавляют к раствору Boc-D-Asp-OMe (10.00 г, 38.8 ммоль) и DIPEA (26.6 мл, 155 ммоль) в

ДМФА (71 мл), и РС нагревают до 50°C в течение 2 ч. Раствору дают достичь КТ, затем добавляют воду и Et_2O, и слои разделяют. Неорг. слой экстрагируют Et_2O (1x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 30% EtOAc в гепт. с R_f = 0.24 в EtOAc/гепт. 1:4) дает 4-бензил 1-метил (*трет*-бутоксикарбонил)-D-аспартат (12.7 г, 97%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.97 мин; $[M+H]^+$ = 337.96.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (57.9 мл, 240 ммоль) при КТ добавляют к раствору 4-бензил 1-метил (*трет*-бутоксикарбонил)-D-аспартата (8.19 г, 24 ммоль) в диоксане (42.3 мл), и полученную в результате РС нагревают до 50°C в течение 30 мин. Смеси дают достичь КТ, затем концентрируют с получением HCl-соли 4-бензил 1-метил D-аспартата (6.90 г, 92%) в виде желтоватого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.53 мин; $[M+H]^+$ = 238.30.

Стадия 3: HATU (10.38 г, 26.5 ммоль) при КТ добавляют к раствору HCl-соли 4-бензил 1-метил D-аспартата (6.84 г, 22.1 ммоль), boc-*N*-метил-L-лейцина (5.58 г, 22.1 ммоль) и DIPEA (19.9 мл, 110 ммоль) в MeCN (83 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин. К РС добавляют воду (135 мл) и ДХМ (315 мл), затем слои разделяют и неорг. слой экстрагируют ДХМ. Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат на фазоразделителе и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 40% EtOAc) дает 4-бензил 1-метил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил-D-аспартат (9.70 г, 94%) в виде желтоватого масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.10 мин; $[M+H]^+$ = 465.03.

Стадия 4: NaH (1.02 г, 26.5 ммоль) при -20°C добавляют к раствору 4-бензил 1-метил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил-D-аспартата (4.53 г, 8.83 ммоль) и MeI (2.22 мл, 35.3 ммоль) в ДМФА (73 мл). Полученный в результате раствор перемешивают при -20°C в течение 15 мин, затем гасят 1 М водн. р-ром HCl (224 мл) и разбавляют изопропилацетатом. Слои разделяют и неорг. слой экстрагируют изопропилацетатом (1x). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 40% EtOAc в гепт. с R_f = 0.31 в EtOAc/гепт. 1:1) дает 4-бензил 1-метил *N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-

метил-D-аспартат (3.9 г, 92%) в виде желтоватого масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.11 мин; $[M+H]^+$ = 479.16.

Стадия 5: Pd/C (10%, 387 мг, 0.364 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 4-бензил 1-метил *N*-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-*N*-метил-D-аспартата (3.89 г, 7.28 ммоль) в MeOH (34 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1 ч в атм. H_2. РС фильтруют и концентрируют с получением (*R*)-3-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-метокси-4-оксобутановой кислоты (3.2 г, 114%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.89 мин; $[M+H]^+$ = 389.33.

Стадия 6: PyBOP (1.73 г, 3.25 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (*R*)-3-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-метокси-4-оксобутановой кислоты (1.00 г, 2.5 ммоль), 5-фтор-*N*'-гидроксипиколинимидамида (631 мг, 3.75 ммоль) и DIPEA (1.28 мл, 7.49 ммоль) в ДХМ (2.8 мл). Полученную в результате РС перемешивают при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляют в вакууме и остаток повторно растворяют в диоксане (2.8 мл). Полученную в результате смесь нагревают до 100°C в течение 3.5 ч, затем до 90°C в течение ночи. На следующее утро нагревание усиливают до 100°C еще на 8 ч. РС дают достичь КТ, после чего концентрируют в вакууме, и затем добавляют воду и ДХМ. Слои разделяют и неорг. слой экстрагируют ДХМ (1x). Объединенные орг. слои сушат на фазоразделителе и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 50% EtOAc в гепт. с R_f = 0.36 в EtOAc/гепт. 1:1) дает метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноат (931 г, 73%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 508.18.

Стадия 7: 4 М р-р NaOH (3.70 мл, 14.8 ммоль) при КТ добавляют к р-ру метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропаноата (1.50 г, 2.96 ммоль) в MeOH (15 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 15 мин. РС разбавляют ДХМ (50 мл) и подкисляют 2М р-ром HCl (20 мл). Слои разделяют и неорг. слой экстрагируют ДХМ. Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (30 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **C-22.1** (1.40 г, 96 %) в виде не

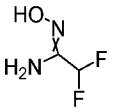
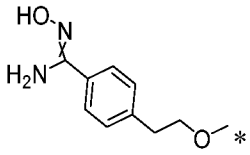
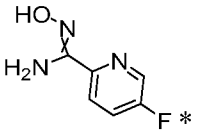
совсем белой пены, которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.95 мин; $[M+H]^+$ = 494.18.

(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропановая кислота (C-22.2)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 7-ми стадийной последовательности, описанной для **C-22.1,** с использованием на стадии 6 коммерчески доступного 2,2,2-трифтор-*N*'-гидроксиацетимидамида взамен 5-фтор-*N*'-гидроксипиколинимидамида. ЖХ-МС B: t_R = 1.02 мин; $[M+H]^+$ = 467.11.

В Таблице C-22 ниже перечислены структурные блоки C, полученные в соответствии с 7-ми стадийной последовательностью, описанной выше для **C-22.1**. На стадии 6 используют (*R*)-3-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-метокси-4-оксобутановую кислоту и соответствующий ей гидроксиацетимидамид. В случае **C-22.5**, синтез выполняют по аналогии с **C-22.1,** используя на стадии 1 boc-D-Glu-OMe взамен boc-D-Asp-OMe, а на стадии 6 - соответствующий гидроксиацетимидамид, как указано в Таблице C-22.

Таблица C-22

№	**SM** гидрокси-ацетимидамид*	**Продукт**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
C-22.3		(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропановая кислота	0.95 A	449.10
C-22.4		(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-(4-(2-метоксиэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропановая кислота	1.06 A	533.17
C-22.5		(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-4-(3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бутановая кислота	0.97 A	508.21

*Если коммерчески недоступен, гидроксиацетимидамид синтезируют в стандартных условиях из соответствующего ему нитрила.

Общий метод С-23 синтеза структурных блоков С

2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пропановая кислота (С-23.1)

Стадия 1: NaH (1.02 г, 25.4 ммоль) при 0°С в течение 2 ч в четыре порции добавляют к раствору бензил (*трет*-бутоксикарбонил)-L-серината (1.50 г, 5.08 ммоль) и MeI (1.59 мл, 25.4 ммоль) в ТГФ (30 мл). Ледяную баню удаляют и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь охлаждают до 0 °С, затем осторожно добавляют воду (сильное выделение газа). Смесь промывают Et_2O и органический слой отбрасывают. Водный слой подкисляют 10% раствором лимонной кислоты, затем экстрагируют EtOAc (2х). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют с получением 2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)акриловой кислоты (1.178 г). К этому сырому веществу добавляют ацетон (30 мл) с последующим добавлением K_2CO_3 (1.81 г, 13.08 ммоль) и бензилбромида (1.04 мл, 8.72 ммоль). Смесь перемешивают при 50°С в течение 50 мин, затем суспензию разбавляют водой, частично концентрируют для удаления ацетона и затем экстрагируют EtOAc (3х). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 5 % - 100% EtOAc в гепт.) дает бензил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)акрилат (760 мг, 59%) в виде желтого масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.13 мин; $[M+H]^+$ = Ионизация отсутствует.

Стадия 2: K_2CO_3 (378 мг, 3.78 ммоль) добавляют к раствору 3,3-дифторпирролидина.HCl (493 мг, 3.43 ммоль) в 2-пропаноле (0.69 мл) и воде (61.8 мкл, 3.43 ммоль), затем добавляют бензил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)акрилат (200 мг, 0.686 ммоль), и полученную в результате РС нагревают до 60°С в течение 18 ч. Раствор концентрируют, затем добавляют насыщ. р-р $NaHCO_3$ и EtOAc. Орг. слой собирают и неорг. слой экстрагируют EtOAc (2х). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает бензил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(3,3-

дифторпирролидин-1-ил)пропаноат (321 мг, 117%) в виде желтоватого масла. ЖХ-МС J: t_R = 2.11 мин; $[M+H]^+$ = 399.20

Стадия 3: ТФУ (2.0 мл, 26.0 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бензил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пропаноата (0.140 г, 0.320 ммоль) в ДХМ (2.0 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме, и остаток упаривают совместно с ДХМ (2x) с получением ТФУ-соли бензил 3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(метиламино)пропаноата в виде масла, которое используют как таковое на следующей стадии.

Стадии 4 и 5: Указанное в заголовке соединение получают из ТФУ-соли Boc-*N*-метил-L-лейцина и бензил 3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(метиламино)пропаноата, следуя последовательности реакций, описанной для **C-1.1**, стадии 3 и 4. ЖХ-МС F: t_R = 1.93 мин; $[M+H]^+$ = 436.20.

2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(пирролидин-1-ил)пропановая кислота (C-23.2)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 5-ти стадийной последовательности, описанной для **C-23.1,** с использованием на стадии 2 следующих условий. Пирролидин (0.213 мл, 2.57 ммоль) при КТ добавляют к раствору бензил 2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)акрилата (500 мг, 1.716 ммоль) в EtOH (10 мл), и РС нагревают до 50°C в течение 1.5 ч. РС концентрируют и непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением целевого промежуточного соединения (53 мг, 76%) в виде прозрачного масла. Следуя стадиям 3 - 5 (как описано для C-23.1), получают целевое указанное в заголовке соединение **C-23.2**. ЖХ-МС J: t_R = 1.69 мин; $[M+H]^+$ = 400.30

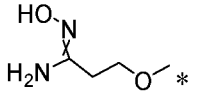
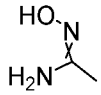
Общий метод 24 синтеза структурных блоков C

(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропановая кислота (C-24.1)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 4-х стадийной последовательности, описанной для **C-20.1,** с использованием Boc-D-Asp-OMe взамен Boc-D-Glu-OMe на стадии 1. В большинстве случаев, дополнительно

выполняют стадию омыления (4 н. NaOH в MeOH). ЖХ-МС А: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 475.23

Таблица С-24

№	**SM** гидрокси-ацетимидамид*	**Продукт**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
С-24.2		(*R*)-2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-(2-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропановая кислота	1.00 A	471.42
С-24.3		(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропановая кислота	0.88 A	413.25

*Если коммерчески недоступен, гидроксиацетимидамид синтезируют в стандартных условиях из соответствующего ему нитрила.

Общий метод 25 синтеза структурных блоков С

(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-метоксиизоксазол-5-ил)пропановая кислота (С-25.1)

Стадия 1: Этилхлорформиат (3.54 мл, 36.4 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к раствору 3-метокси-1,2-оксазол-5-карбоновой кислоты (4.98 г, 33.1 ммоль) и ТЕА (5.29 мл, 38.0 ммоль) в ТГФ (132 мл). РС перемешивают при 0°C в течение 1.5 ч, затем при 0°C по каплям добавляют раствор $NaBH_4$ (3.79 г, 99.2 ммоль) в воде (53 мл), и полученную в результате РС перемешивают при 0°C в течение 10 мин. РС дают нагреться до КТ, затем добавляют ДХМ, и два слоя разделяют. Неорг. слой экстрагируют ДХМ (2x) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат (на фазоразделителе) и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 50% EtOAc в гепт., с R_f = 0.38 в гепт./EtOAc 1:1) дает (3-метоксиизоксазол-5-ил)метанол (1.39 г, 33%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС А: t_R = 0.39 мин; $[M+H]^+$ = 130.10.

Стадия 2: PBr_3 (1.03 мл, 10.8 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к раствору (3-метоксиизоксазол-5-ил)метанола (1.39 г, 10.8 ммоль) в Et_2O (115

мл). Ледяную баню удаляют и полученную в результате РС перемешивают при КТ в течение 48 ч. РС разбавляют EtOAc и насыщ. водн. р-ром Na_2CO_3. Слои разделяют и неорг. слой экстрагируют EtOAc (1x). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением 5-(бромметил)-3-метоксиизоксазола (1.65 г, 80%) в виде слегка желтого масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС А: t_R = 0.71 мин; $[M+H]^+$ = Ионизация отсутствует.

Стадия 3: n-BuLi (1.6 М в гексанах, 6.03 мл, 9.53 ммоль) при -75°C по каплям добавляют к раствору (*S*)-2,5-дигидро-3,6-диметокси-2-изопропилпиразина (1.5 мл, 8.1 ммоль) в ТГФ (74 мл). Полученный в результате раствор перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют раствор 5-(бромметил)-3-метоксиизоксазола (1.64 г, 8.1 ммоль) в ТГФ (60 мл), и РС перемешивают при -75°C в течение 1.5 ч. К РС добавляют 1М водн. р-р NH_4Cl (86 мл) и Et_2O, два слоя разделяют и неорг. слой сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 20% EtOAc в гепт., R_f = 0.32 в гепт./EtOAc 4:1) дает 5-(((2*R*,5*S*)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)-3-метоксиизоксазол (1.30 г, 55%) в виде слегка желтого масла. ЖХ-МС А: t_R = 0.91 мин; $[M+H]^+$ = 296.24.

Стадия 4: 1М водн. р-р HCl (8.1 мл, 8.21 ммоль) при КТ добавляют к раствору 5-(((2*R*,5*S*)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил)метил)-3-метоксиизоксазола (1.31 г, 4.1 ммоль) в MeCN (41.4 мл). РС перемешивают при КТ в течение 30 мин, затем растворитель удаляют и остаток обрабатывают 1М водн. р-ром NH_3 до pH= 9. К РС добавляют ДХМ, и два слоя разделяют. Неорг. слой экстрагируют ДХМ (1x) и объединенные орг. слои сушат (на фазоразделителе) и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством смесей 0 - 2% MeOH в ДХМ (содержащем 0.5% NH_4OH), с R_f = 0.20 в ДХМ/MeOH/NH_4OH 100:2:0.5) дает метил (*R*)-2-амино-3-(3-метоксиизоксазол-5-ил)пропаноат (756 мг, 92%) в виде желтого масла. ЖХ-МС А: t_R = 0.35 мин; $[M+H]^+$ = 201.34.

Стадия 5: HATU (1.648 г, 4.20 ммоль) при КТ добавляют к раствору метил (*R*)-2-амино-3-(3-метоксиизоксазол-5-ил)пропаноата (750 мг, 3.50 ммоль), boc-*N*-метил-L-лейцина (886 мг, 3.5 ммоль) и DIPEA (1.8 мл, 10.5 ммоль) в MeCN (12.8 мл). РС перемешивают при КТ в течение 10 мин, затем добавляют воду и ДХМ, и слои разделяют. Неорг. слои экстрагируют ДХМ (1x) и объединенные орг.

слои сушат (на фазоразделителе) и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 40% EtOAc в гепт., с R_f=0.23 в гепт./EtOAc 7:3) дает метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(3-метоксиизоксазол-5-ил)пропаноат (1.40 г, 94%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС А: t_R = 0.99 мин; $[M+H]^+$ = 428.19.

Стадия 6: NaH (376 мг, 9.82 ммоль) при -20°C добавляют к раствору метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(3-метоксиизоксазол-5-ил)пропаноата (1.40 г, 3.27 ммоль) и MeI (0.82 мл, 13.1 ммоль) в ДМФА (28 мл). РС перемешивают при -20°C в течение 11 мин, затем РС гасят 1М водн. р-ром HCl (84 мл) с последующим добавлением Et_2O. Слои разделяют и неорг. слой экстрагируют Et_2O (1x). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 5% - 40% EtOAc в гепт., с R_f = 0.26 в гепт./EtOAc 7:3) дает метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-метоксиизоксазол-5-ил)пропаноат (1.30 г, 90%) в виде желтоватого масла. ЖХ-МС А: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 442.20.

Стадия 7: 4М водн. р-р NaOH (28.8 мл, 114 ммоль) при КТ добавляют к раствору метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-метоксиизоксазол-5-ил)пропаноата (1.303 г, 2.86 ммоль) в MeOH (41.2 мл). РС нагревают до 50°C и перемешивают при этой температуре в течение 10 мин, затем РС дают достичь КТ. Добавляют 2М водн. р-р HCl (165 мл) и ДХМ (105 мл), слои разделяют, и неорг. слой экстрагируют ДХМ (1x). Объединенные орг. слои сушат (на фазоразделителе) и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (1.20 г, 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС А: t_R = 0.92 мин; $[M+H]^+$ = 428.17.

(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(3-(*трет*-бутил)изоксазол-5-ил)пропановая кислота (С-25.2)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 7-ми стадийной последовательности, описанной для **С-25.1,** с использованием на стадии 1 3-*трет*-бутил-1,2-оксазол-5-карбоновой кислоты взамен 3-метокси-1,2-оксазол-5-карбоновой кислоты. ЖХ-МС А: t_R = 1.14 мин; $[M+H]^+$ = 468.46.

(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропановая кислота (C-25.3)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя стадиям 3 - 7, описанным для **C-25.1,** с использованием на стадии 3 5-(*трет*-бутил)-3-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола взамен 5-(бромметил)-3-метоксиизоксазола. ЖХ-МС А: t_R = 1.00 мин; $[M+H]^+$ = 455.09.

Общий метод 26 синтеза структурных блоков C

(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропановая кислота (26.1)

Стадия 1: Ацетат меди(II) (66.5 мг, 0.348 ммоль) при КТ добавляют к раствору сложного метилового эфира 3-азидо-*N*-Boc-D-аланина (850 мг, 3.48 ммоль), фенилацетилена (0.39 мл, 3.48 ммоль) и L-аскорбата (+)-натрия (141 мг, 0.696 ммоль) в 1:1 смеси tBuOH/H_2O (11.9 мл), и затем РС перемешивают при КТ в течение 20 мин. РС разбавляют ДХМ и соляным р-ром, слои разделяют и орг. слой сушат (на фазоразделителе) и концентрируют с получением метил (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата (1.07 г, 89%) в виде слегка желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС А: t_R = 0.89 мин; $[M+H]^+$ = 347.19.

Стадия 2: 4М HCl в диоксане (7.6 мл, 30.7 ммоль) при КТ добавляют к раствору метил (*R*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата (1.06 г, 3.07 ммоль) в диоксане (5.4 мл). РС нагревают до 50°C в течение 30 мин. РС дают достичь КТ, затем РС концентрируют с получением дигидрохлорида метил (*R*)-2-амино-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата (980 мг, 100%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС А: t_R = 0.49 мин; $[M+H]^+$ = 247.28.

Стадия 3: HATU (1.437 г, 3.67 ммоль) при КТ добавляют к раствору дигидрохлорида метил (*R*)-2-амино-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата (975 мг, 3.05 ммоль), boc-*N*-метил-L-лейцина (773 мг, 3.05 ммоль) и DIPEA (2.61 мл, 15.3 ммоль) в MeCN (10.9 мл). РС перемешивают при КТ в течение 10 мин, затем добавляют воду и ДХМ. Слои разделяют, неорг. слой экстрагируют ДХМ (1x) и объединенные орг. слои сушат (на фазоразделителе) и

концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 60% EtOAc в гепт. с R_f= 0.28 в EtOAc/гепт. 1:1) дает метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноат (1.90 г, 130%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС А: t_R = 1.04 мин; $[M+H]^+$ = 474.17.

Стадия 4: NaH (381 мг, 9.95 ммоль) при -20°C добавляют к раствору метил (*R*)-2-((*S*)-2-*(трет*(бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата (1.772 г, 3.32 ммоль) и MeI (0.834 мл, 13.3 ммоль) в ДМФА (28.2 мл). РС перемешивают при -20°C в течение 17 мин, затем гасят 1М водн. р-ром HCl (84.6 мл) и Et_2O. Слои разделяют и неорг. слои экстрагируют Et_2O (1x). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 60% EtOAc в гепт. с R_f = 0.52 в гепт./EtOAc 4:6) дает метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноат (612 мг, 39%) в виде желтого масла. ЖХ-МС А: t_R = 1.07 мин; $[M+H]^+$ = 488.19.

Стадия 5: 4М водн. р-р NaOH (10.3 мл, 40.7 ммоль) при КТ добавляют к раствору метил (*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата (607 мг, 1.02 ммоль) в MeOH (14.4 мл). РС нагревают до 50°C в течение 12 мин, затем дают достичь КТ, после чего добавляют 2М водн. р-р HCl (59 мл) и ДХМ (35 мл). Слои разделяют, и неорг. слой экстрагируют ДХМ (1x). Объединенные орг. слои сушат (на фазоразделителе) и концентрируют. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (кислые условия) дает указанное в заголовке соединение (337 мг, 70%) в виде белой пены. ЖХ-МС А: t_R = 0.97 мин; $[M+H]^+$ = 474.18.

(*R*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)-3-(4-(5-фторпиридин-2-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропановая кислота (С-26.2)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 5-ти стадийной последовательности, описанной для **С-26.1,** с использованием на стадии 1 2-этинил-5-фторпиридина взамен фенилацетилена. ЖХ-МС А: t_R = 0.94 мин; $[M+H]^+$ = 493.36.

Общий метод 27 синтеза структурных блоков С

N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-O-циклогексил-N-метил-D-гомосерин (C-27.1)

Стадия 1: К суспензии гидрида натрия (суспензия в масле, 60%) (1017 мг, 26.5 ммоль) в ДМФА (10 мл) по каплям добавляют раствор Boc-D-гомосерина (3000 мг, 13.3 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C, и раствор перемешивают в течение 20 мин. К этому раствору добавляют йодид тетрабутиламмония (49.5 мг, 0.133 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин, и добавляют 3-бромциклогексен (2 мл, 15.6 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при КТ, добавляют йодид натрия (2010 мг, 13.3 ммоль), и РС перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют воду и EtOAc и 2 фазы разделяют. Неорг. слой дополнительно экстрагируют EtOAc (2X). Объединенные орг. слои сушат над Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют с получением N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(циклогекс-2-ен-1-ил)-D-гомосерина (3.06 г) в виде коричневого масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B. t_R = 0.86 мин; $[M+H]^+$ = 300.33.

Стадия 2: В атмосфере аргона, N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(циклогекс-2-ен-1-ил)-D-гомосерин (3060 мг, 10.2 ммоль) солюбилизируют в смеси ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл). Этот раствор охлаждают до 0°C и медленно добавляют триметилсилилдиазометан (прибл. 10% в гексане, прибл. 0.6 моль/л) (21 мл, 12.3 ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 ч при КТ. Растворители удаляют досуха. Сырое вещество абсорбируют на Isolute и очищают с помощью ФХ с использованием градиента гептан/EtOAc, от 100:0 до 60:40, с получением 0.9 г метил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(циклогекс-2-ен-1-ил)-D-гомосерината в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.98 мин; $[M+H]^+$ = 314.34.

Стадия 3: В атм. N_2, метил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(циклогекс-2-ен-1-ил)-D-гомосеринат (900 мг, 2.87 ммоль) растворяют в MeOH (20 мл); сосуд продувают с помощью N_2/вакуумируют (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (90 мг). После выполнения инертизации еще три раза, подсоединяют баллон с H_2, и РС перемешивают в течение 1 ч в атмосфере H_2. Гетерогенную реакционную смесь фильтруют через стекловолоконный фильтр (промывая с помощью смеси метанол/ТГФ). Фильтрат затем концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 0.82 г метил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-циклогексил-D-гомосерината в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 316.37.

Стадия 4: Гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (149 мг, 3.9 ммоль) при КТ порциями добавляют к раствору метил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-циклогексил-D-гомосерината (820 мг, 2.6 ммоль) и йодметана (0.245 мл, 3.9 ммоль) в ДМФА (8 мл) в атмосфере аргона, и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч. РС распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и неорг. слой дополнительно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают водой и соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 0.84 г метил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-циклогексил-N-метил-D-гомосерината в виде желтоватого масла. На данной стадии очистку не выполняют. ЖХ-МС B: t_R = 1.06 мин; $[M+H]^+$ = 330.37.

Стадии 5 - 7: Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла из Boc-*N*-метил-L-лейцина и метил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-циклогексил-N-метил-D-гомосерината, следуя последовательности реакций, описанной для **C-18.1**, стадии 2 - 4. ЖХ-МС B: t_R = 1.06 мин; $[M+H]^+$ = 443.44.

N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-O-фенил-D-гомосерин (C-27.2)

Стадия 1: К раствору сложного *трет*-бутилового эфира (R)-4-бром-2-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]бутановой кислоты (300 мг, 0.843 ммоль) в ДМФА (2 мл) при КТ добавляют фенол (0.0786 мл, 0.885 ммоль) и K_2CO_3 (349 мг, 2.53 ммоль). РС перемешивают при 60°C КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и EtOAc, и 2 фазы разделяют. Неорг. слой дополнительно экстрагируют EtOAc (2X). Объединенные орг. слои сушат над Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт абсорбируют на Isolute и очищают с помощью ФХ (гептан/EtOAc, от 100/0 до 50/50) с получением *трет*-бутил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-фенил-D-гомосерината в виде светло-желтого масла (267 мг). ЖХ-МС B: t_R = 1.08 мин; $[M+H]^+$ = 352.32.

Стадия 2: Гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (43.7 мг, 1.14 ммоль) при КТ порциями добавляют к раствору *трет*-бутил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-фенил-D-гомосерината (267 мг, 0.76 ммоль) и йодметана (0.0717 мл, 1.14 ммоль) в ДМФА (5 мл) в атмосфере аргона, и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч. РС распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют, и водн. фазу повторно экстрагируют EtOAc (2x).

Объединенные орг. экстракты промывают водой и соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением *трет*-бутил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-O-фенил-D-гомосерината (226 мг) в виде бледно-оранжевого масла. На данной стадии очистку не выполняют. ЖХ-МС B: t_R = 1.13 мин; $[M+H]^+$ = 366.31.

Стадия 3: ТФУ (0.474 мл, 6.18 ммоль) при КТ добавляют к раствору *трет*-бутил N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-O-фенил-D-гомосерината (226 мг, 0.618 ммоль) в ДХМ (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 6 ч. Летучие вещества тщательно удаляют в вакууме; полученный в результате остаток снова растворяют в ДХМ с целью повторения процесса совместного упаривания еще 2 раза с получением сырого продукта (266 мг) в форме (1:1) соли - 2,2,2-трифторацетата (R)-1-карбокси-N-метил-3-феноксипропан-1-аминия в виде коричневого масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.44 мин; $[2M+H]^+$ = 419.36.

Стадия 4: Тионилхлорид (0.375 мл, 5.08 ммоль) при КТ добавляют к раствору 2,2,2-трифторацетата (R)-1-карбокси-N-метил-3-феноксипропан-1-аминия (266 мг, 1.27 ммоль) в MeOH (5 мл). РС перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют ДХМ (3x). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого метил N-метил-O-фенил-D-гомосерината (101 мг) в виде бесцветного масла. На данной стадии очистку не выполняют. ЖХ-МС B: t_R = 0.54 мин; $[M+H]^+$ = 224.31.

Стадии 5&6: Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла из Boc-*N*-метил-L-лейцина и метил N-метил-O-фенил-D-гомосерината, следуя последовательности реакций, описанной для **C-2.1**, стадии 1 и 2. ЖХ-МС B: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 437.31.

Общий метод 28 синтеза структурных блоков C

(RS)-N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-O-(5-метилпиразин-2-ил)гомосерин (C-28.1)

Стадия 1-3: Последовательность из 3-х первых реакций, описанных для **C-18.2,** дает ключевое промежуточное соединение - метил O-бензил-N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-D-гомосеринат в виде

бесцветного масла после очистки с помощью ФХ (от 0 до 100% EtOAc в гептане). ЖХ-МС В: t_R = 1.12 мин; $[M+H]^+$ = 465.38.

Стадия 4: В атмосфере N_2 метил О-бензил-N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-D-гомосеринат (5500 мг, 11.8 ммоль) растворяют в MeOH (100 мл); сосуд продувают с помощью N_2/вакуумируют (3х), после чего добавляют $Pd(OH)_2$/C (20 мас.%) (830 мг). После выполнения инертизации еще три раза, подсоединяют баллон с H_2, и РС перемешивают в течение 16 ч в атмосфере H_2. Гетерогенную РС фильтруют через стекловолоконный фильтр (промывая с помощью смеси метанол/ТГФ). Фильтрат затем концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 4.36 г метил N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-D-гомосерината в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС В: t_R = 0.87 мин; $[M+H]^+$ = 375.07.

Стадия 5: DIAD (0.194 мл, 0.966 ммоль) по каплям добавляют к охлажденной льдом суспензии 2-гидрокси-5-метилпиразина (80 мг, 0.69 ммоль), метил N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-D-гомосерината (271 мг, 0.725 ммоль), NEt_3 (0.0962 мл, 0.69 ммоль) и трифенилфосфина на полимерной подложке (1.32 ммоль/г) (787 мг, 1.04 ммоль) в ТГФ (30 мл). Полученную в результате РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. Полимер отфильтровывают. К фильтрату добавляют воду, и полученный в результате неорг. слой экстрагируют EtO_2 (3х). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и упаривают в вакууме. Очистка с помощью ФХ (50% - 100% EtOAc в гептане) дает смесь эпимеров - метил (RS)-N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-О-(5-метилпиразин-2-ил)гомосеринат (376 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 1.07 & 1.08 мин; $[M+H]^+$ = 467.47.

Стадия 6: К смеси эпимеров - метил (RS)-N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-О-(5-метилпиразин-2-ил)гомосеринату (376 мг, 0.806 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют 1М NaOH (1.6 мл, 1.61 ммоль). РС перемешивают при 50°С в течение 1 ч; затем ее оставляют стоять, давая возможность охладиться до КТ, и обрабатывают 0.5 мл насыщенного раствора NH_4Cl. Полученную в результате смесь концентрируют досуха. Сырой остаток распределяют между ДХМ и водой, и ДХМ слой собирают. Неорг. слой подкисляют несколькими каплями 2 н. водн. раствора HCl (до pH ~ 3) и

экстрагируют ДХМ (3х). Объединенные орг. слои промывают подкисленным соляным р-ром, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (RS)-N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-N-метил-O-(5-метилпиразин-2-ил)гомосерина **(C-28.1)** в виде бесцветного масла (334 мг), которое используют как таковое на следующих стадиях. ЖХ-МС B: t_R = 0.94 & 0.95 мин; $[M+H]^+$ = 453.47.

(RS)-N-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)-O-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-метилгомосерин (C-28.2)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 6-ти стадийной последовательности, описанной для **C-28.1,** с использованием на стадии 5 коммерчески доступного 2-метокси-4-пиридинола взамен 2-гидрокси-5-метилпиразина, получая **C-28.2** в форме смеси неотличимых эпимеров в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.76 мин; $[M+H]^+$ = 468.47.

Общий метод 29 синтеза структурных блоков C

(R)-2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-N,4-диметилпентанамидо)-3,3-диметилбутановая кислота (C-29.1)

Стадия 1: К бледно-желтому раствору сложного метилового эфира 3-метил-D-валина (1080 мг, 7.14 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляют 1M NaOH (14.3 мл, 14.3 ммоль). Полученную в результате смесь затем обрабатывают Boc_2O (1.84 мл, 7.85 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток распределяют между насыщ. водн. раствором NH_4Cl и ДХМ. Неорг. слой дополнительно экстрагируют ДХМ (2х) и объединенные орг. экстракты сушат над $MgSO_4$ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой остаток повторно растворяют в MeCN и промывают гептаном, и затем упаривают совместно с Et_2O с получением метил (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноата в виде бесцветного масла (1.08 г). На данной стадии дополнительную очистку не выполняют. ЖХ-МС B: t_R = 0.92 мин; $[M+H]^+$ = 246.22 & $[2M+H]^+$ = 491.27.

Стадия 2: Гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (253 мг, 6.6 ммоль) при КТ в атмосфере аргона порциями добавляют к раствору метил (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноата (1080 мг, 4.4

ммоль) и йодметана (0.415 мл, 6.6 ммоль) в ДМФА (17 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. РС гасят путем осторожного добавления насыщ. водн. р-ра NH_4Cl и водн. слой экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. экстракты промывают насыщ. водн. р-ром тиосульфата, затем соляным р-ром, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением метил (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3,3-диметилбутаноата (1.58 г) в виде желтоватой жидкости, которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 260.23.

Стадия 3-5: Указанное в заголовке соединение получают в виде не совсем белого твердого вещества из Boc-*N*-метил-L-лейцина и метил (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3,3-диметилбутаноата, следуя последовательности реакций, описанной для **C-18.1**, стадии 2 - 4; Очистка с помощью ФХ (0% - 100% EtOAc в гептане, мониторинг с помощью ИДСР). ЖХ-МС B: t_R = 1.02 мин; $[M+H]^+$ = 373.32.

(R)-2-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-N,4-диметилпентанамидо)-4-фенилбутановая кислота (C-29.2)

Указанное в заголовке соединение получают, следуя 5-ти стадийной последовательности, описанной для **C-29.1**, исходя на Стадии 1 из коммерчески доступного гидрохлорида этил (R)-2-амино-4-фенилбутаноата взамен сложного метилового эфира 3-метил-D-валина, получая **C-29.2** в виде желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 421.38.

Структурные блоки D

***O*-бензил-*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилсерин (D1-1.1)**

Стадия 1: Параформальдегид (579 мг, 4.5 ммоль) при КТ добавляют к р-ру Boc-D-Ser-(Bzl)-OH (271 мг, 0.9 ммоль) и *p*TsOH (15.8 мг, 0.09 ммоль) в PhMe (9 мл), и РС нагревают с обратным холодильником в аппарате Дина-Старка в течение ночи. Смесь промывают водн. р-ром $NaHCO_3$, орг. слой отделяют, сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (элюируя 0% - 70% EtOAc в гепт.) дает *трет*-бутил (R)-4-((бензилокси)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилат (178 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.98 мин; $[M+H]^+$ = 308.09.

Стадия 2: ТФУ (2.0 мл, 26.1 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (R)-4-((бензилокси)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (179 мг, 0.581 ммоль) и триэтилсилана (0.5 мл, 3.1 ммоль) в $CHCl_3$ (3 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрируют, и остаток повторно растворяют в ТВМЕ и экстрагируют водн. р-ром $NaHCO_3$. Водн. слой подкисляют 1 н. HCl до pH 3 и экстрагируют ТВМЕ. Орг. слой концентрируют с получением *O*-бензил-*N*-метил-DL-серина в виде белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.43 мин; $[M+H]^+$ =210.34.

Стадия 3: Ди-*трет*-бутилдикарбонат (128 мг, 0.581 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *O*-бензил-*N*-метил-D-серина (122 мг, 0.581 ммоль) и TEA (0.404 мл, 2.9 ммоль) в ТГФ (6 мл), и РС перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь концентрируют и к остатку добавляют ТВМЕ и воду. Слои разделяют и водн. слой подкисляют (pH 5) 10% р-ром лимонной кислоты. Водн. слой экстрагируют ТВМЕ (3x) и объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **D1-1.1** (136 мг, 76%) в виде вязкого желтого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.88 мин; $[M+H]^+$ =310.17. Происходит ли рацемизация на этой стадии синтеза или на более ранней стадии, определено не было. Рацемическую смесь используют как таковую на следующей стадии.

В Таблице D1-1 ниже перечислены структурные блоки D1, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с последовательностью, описанной выше для **D1-1.1**.

Таблица D1-1

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
D1-1.2	Boc-D-Ser-(tBu)-OH	*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(*трет*-бутил)-*N*-метилсерин Произошла рацемизация	0.85 B	276.22

***N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)окси)карбонил)-*N*-(3,3-диметилбутил)глицин (D1-2.1)**

Стадия 1: В аппарате Дина-Старка, pTsOH (65.3 мг, 0.336 ммоль) при КТ добавляют к суспензии Fmoc-Gly-OH (1.0 г, 3.36 ммоль) и 3,3-

диметилбутиральдегида (0.489 мл, 3.7 ммоль) в PhMe (60 мл), и полученную в результате мутную смесь нагревают с обратным холодильником при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ РС разбавляют EtOAc и продукт промывают насыщ. водн. р-ром $NaHCO_3$ (2x). Орг. слой сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением (9*H*-флуорен-9-ил)метил 2-неопентил-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0.99 г, 78%), которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.13 мин; $[M+H]^+$ = 380.19.

Стадия 2: ТФУ (4.94 мл, 64.6 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (9*H*-флуорен-9-ил)метил 2-неопентил-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (980 мг, 2.58 ммоль) и триэтилсилана (1.25 мл, 7.75 ммоль) в ДХМ (13 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РС разбавляют ДХМ и промывают водой (2x). Орг. слой сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 50% EtOAc в гепт. и 0.5% AcOH) дает указанное в заголовке соединение **D1-2.1** (866 мг, 88%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.05 мин; $[M+H]^+$ = 382.18.

В Таблице D1-2 ниже перечислены структурные блоки D (Fmoc-защищенные), которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с последовательностью, описанной выше для **D1-2.1**. На Стадии 2, в некоторых случаях триэтилсилан не используют.

Таблица D1-2

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
D1-2.2	2-Циклогексил-ацетальдегид	*N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-N-(2-циклогексилэтил)глицин	1.10 B	408.23
D1-2.3	Параформаль-дегид	(S)-2-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-циклобутилпропановая кислота	1.04 B	380.40

***N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-фенэтилглицин (D1-2.4)**

Стадия 1: TEA (1.67 мл, 12 ммоль) при КТ добавляют к р-ру фенилацетальдегида (0.78 мл, 6 ммоль) и HCl-соли сложного *трет*-бутилового

эфира глицина (1.0 г, 6 ммоль) в MeOH (40 мл). После 1 ч выдерживания при КТ, добавляют $NaBH(OAc)_3$ (2.68 г, 12 ммоль), и РС перемешивают при КТ в течение ночи. РС фильтруют, концентрируют и распределяют между EtOAc и водн. р-ром $NaHCO_3$. Орг. слой отделяют и водн. слой экстрагируют EtOAc. Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 50% EtOAc в гепт.) дает *трет*-бутил фенэтилглицинат (0.193 г, 14%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС D t_R = 0.63 мин; $[M+H]^+$ = 236.45.

Стадия 2: *N*-(9-флуоренилметоксикарбонилокси)сукцинимид (417 мг, 1.23 ммоль) при КТ добавляют к суспензии *трет*-бутил фенэтилглицината (193 мг, 0.82 ммоль) и карбоната натрия (261 мг, 2.46 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (3 мл), и РС перемешивают при КТ в течение ночи. Диоксан упаривают и остаток распределяют между EtOAc и водой. Орг. слой сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением *трет*-бутил *N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-фенэтилглицината (0.484 г, 129%), который используют как таковой на следующей стадии. ЖХ-МС D t_R = 1.34 мин; $[M+H]^+$ = 458.29.

Стадия 3: ТФУ (0.4 мл, 5.05 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру *трет*-бутил *N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-фенэтилглицината (484 мг, 0.505 ммоль) в ДХМ (2 мл), и полученную в результате РС перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь концентрируют и сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством ДХМ/MeOH 19:1) с получением указанного в заголовке соединения **D1-2.4** (0.266 г, 131%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС D t_R = 1.09 мин; $[M+H]^+$ = 402.17.

В Таблице D1-2 ниже перечислены структурные блоки D (Fmoc-защищенные), которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с последовательностью, описанной выше для **D1-2.4**.

Таблица D1-2

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
D1-2.5	3-(бензилокси)пропаналь	*N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-(3-(бензилокси)пропил)глицин	1.11 B	446.30.

D1-2.6	2-(оксан-4-ил)ацетальдегид	*N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)глицин	0.95 D	410.43

1-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклобутан-1-карбоновая кислота является коммерчески доступной и сокращенно обозначается как **D1-3.0.**

2-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопентилпропановая кислота (D1-4.1)

NaH (187 мг, 4.88 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру 2-{[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}-3-циклопентилпропановой кислоты (432 мг, 1.63 ммоль) в ТГФ (8 мл), затем добавляют MeI (0.51 мл, 8.13 ммоль) и РС дают достичь КТ при перемешивании в течение 10 ч. РС гасят H_2O и экстрагируют EtOAc с получением указанного в заголовке соединения **D1-4.1** (318 мг, 72%), которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.94 мин; $[M+H]^+$ = 272.30.

В Таблице D1-4 ниже перечислены структурные блоки **D1,** которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с методом, описанным выше для **D1-4.1**.

Таблица D1-4

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
D1-4.2	(R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(нафталин-1-ил)пропановая кислота	(R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(нафталин-1-ил)пропановая кислота	0.51 I	330.23
D1-4.3	(*трет*-Бутоксикарбонил)-D-валин	*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-D-валин	0.39 I	232.30
D1-4.4	(*трет*-Бутоксикарбонил)-D-лейцин	*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-D-лейцин	0.45 I	246.31
D1-4.5	(R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-	(R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-	0.57 I	286.34

	3-циклогексилпропановая кислота	3-циклогексилпропановая кислота		
D1-4.6	2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)-4,4-дифторбутановая кислота	2-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-4,4-дифторбутановая кислота	0.37 I	Нет данных о массе

(S)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-3-циклопентилпропионовая кислота (D2-1.1)

NaH (914 мг, 22.9 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру (S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-циклопентилпропановой кислоты (2.0 г, 7.62 ммоль) в ТГФ (32 мл). Спустя 5 мин добавляют MeI (1.9 мл, 30.5 ммоль), ледяную баню удаляют, и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (100 мл) и гасят 2М водн. р-ром HCl (27 мл --> pH=1). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2x 100 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (100 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (2.28 г, 110%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.94 мин; $[M+H]^+$ = 272.30.

В Таблице D2-1 ниже перечислены структурные блоки **D2,** которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с методом, описанным выше для **D2-1.1**.

Таблица D2-1

№	**SM**	**Продукт**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
D2-1.2	Моногидрат Boc-бета-циклогексил-L-аланина	(S)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-3-циклогексилпропионовая кислота	0.98 B	286.31
D2-1.3	(2*S*)-2-{[(*трет*-бутокси)карбонил]амино}-3-циклопентилпропановая кислота	(S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пент-4-иновая кислота	0.94 B	272.33.
D2-1.4	(S)-2-(Boc-амино)-3-	(S)-2-((*трет*-	0.81	244.34

	циклопропилпропановая кислота	бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклопропилпропановая кислота	B	

(S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-циклобутилпропановая кислота (D2-2.1)

Стадия 1: Лимонную кислоту при КТ добавляют к р-ру Boc-Ala(бета-циклобутил)-OH диизопропиламина (1.0 г, 2.84 ммоль) в H_2O с целью снизить pH до 4, и затем свободную карбоновую кислоту экстрагируют ДХМ (3x) с получением Boc-Ala(бета-циклобутил)-OH (692 мг, 2.84 ммоль), которое используют как таковое на следующей стадии.

Стадия 2: NaH (60 % дисперсия в минеральном масле, 341 мг, 8.53 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру Boc-Ala(бета-циклобутил)-OH (692 мг, 2.84 ммоль) в ТГФ (10 мл) с последующим добавлением по каплям MeI (1.43 мл, 22.8 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч. РС гасят водой и экстрагируют ТВМЕ (3x). Водн. слой подкисляют лимонной кислотой до pH 4 и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные EtOAc слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением **D2-2.1** (801 мг, 109%), которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.89 мин; $[M+H]^+$ = 258.08.

***N*-((аллилокси)карбонил)-*N*-метил-L-лейцин (D2-3.1)**

Стадия 1: 4M HCl в диоксане (11 мл, 44 ммоль) при КТ добавляют к р-ру Boc-*N*-Me-Leu-OH (2.78 г, 11 ммоль) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. РС концентрируют с получением (*S*)-4-метил-2-метиламинопентановой кислоты (2.14 г), которую используют как таковою на следующей стадии.

Стадия 2: Аллил хлорформиат (1.27 мл, 11.6 ммоль) добавляют к (*S*)-4-метил-2-метиламинопентановой кислоте (1.59 г, 11 ммоль) и Na_2CO_3 (4.08 г, 38.5 ммоль) в смеси диоксан/H_2O 3/5 (48 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи, затем РС разбавляют EtOAc и подкисляют до pH 2, используя 2M водн. р-р HCl. Слои разделяют и водн. слой экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. слои сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют с получением **D2-3.1** (2.5 г, 99%), которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.80 мин; $[M+H]^+$ = 230.43.

Промежуточные соединения

Бензил (2-(*трет*-бутокси)этил)глицинат (IM-1.1)

Р-р бензилбромацетата (0.165 мл, 1 ммоль) в MeCN (2 мл) при КТ по каплям добавляют к р-ру 2-(*трет*-бутокси)этан-1-амина (493 мг, 4 ммоль) в MeCN (3 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 50 мин. Осадок отфильтровывают и фильтрат непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением **IM-1.1** (214 мг, 81%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.93 мин; $[M+H]^+$ = 266.25.

В Таблице IM-1 ниже перечислены промежуточные соединения, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с методом, описанным выше для **IM-1.1**.

Таблица IM-1

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
IM-1.2	C-(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)-метиламин	Бензил (*R*)-((3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)глицинат	0.82 I	264.21
IM-1.3	1-(3,4-Дигидро-2*H*-хромен-3-ил)метанамин	рац-Бензил (*R*)-(хроман-3-илметил)глицинат	1.03 I	312.23
IM-1.4	2-{7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}этан-1-амин	Бензил (2-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этил)глицинат	0.82 I	289.97
IM-1.5	2-{5-Оксаспиро[3.4]октан-6-ил}этан-1-амин	Бензил (2-(5-оксаспиро[3.4]октан-6-ил)этил)глицинат	0.99 I	304.21
IM-1.6	2-(Оксолан-2-ил)этан-1-амин	Бензил (2-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)глицинат	0.81 I	264.23
IM-1.7	2-(Оксан-3-ил)этан-1-амин	Бензил (2-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)этил)глицинат	0.85 I	278.24
IM-1.8	2-{2,9-Диоксаспиро[5.5]ундекан-3-ил}этан-1-амин	Бензил (2-(2,9-диоксаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил)глицинат	0.87 I	348.22

IM-1.9	1,4-Диоксан-2-метанамин.HCl	Бензил ((1,4-диоксан-2-ил)метил)глицинат	0.71 I	266.16
IM-1.10	2-(Тетрагидропиран-2-ил)этиламин.HCl	Бензил (2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицинат	0.90 I	278.21
IM-1.11	2-(3-Метоксициклобутил)этан-1-амин	Бензил (2-(3-метоксициклобутил)этил)глицинат	0.88 I	278.20
IM-1.12	2-Циклогексилэтиламин	Бензил (2-циклогексилэтил)глицинат	1.19 I	276.26
IM-1.13	(Тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метанамин	Бензил ((тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метил)глицинат	0.81 I	264.33
IM-1.14	(6,6-Диметилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанамин	Сложный бензиловый эфир [(6,6-диметилтетрагидропиран-2-илметил)-амино]-уксусной кислоты	1.02 I	292.32
IM-1.15	AM-1.72	Бензилбензил (3-фенилпропил)глицинат	2.18 J	284.2
IM-1.16	AM-1.75	Бензилбензил ((2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)глицинат	0.99 I	298.29

Бензил (*S*)-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицинат (IM-2.1)

Стадия 1: NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 2.41 г, 60.1 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру тетрагидропиран-2-метанола (6.0 г, 50.1 ммоль) в ТГФ (300 мл). РС нагревают до КТ и после перемешивания в течение 30 мин добавляют бензилбромид (7.29 мл, 60.1 ммоль), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют насыщ. водн. р-р NH_4Cl, и смесь экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (гепт./EtOAc 1:0 - 9:1) дает рац-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран (10.3 г, 100%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: Хиральное разделение дает (*R*)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран и (*S*)-2-

((бензилокси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран, которые используют как таковые на следующей стадии. Конфигурация задается оптическим вращением.

Стадия 3: 10% Pd/C (2.54 г, 2.39 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (*S*)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2*H*-пирана (4.92 г, 23.9 ммоль) в MeOH (100 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 3 ч в атм. H_2. РС фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью дистилляции в аппарате Кугельрора дает (*S*)-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанол (2.54 г, 92%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4: 2-Нитробензолсульфонилхлорид (7.54 г, 33 ммоль) при 0°C порциями добавляют к р-ру H-Gly-OBzl HCl (6.11 г, 30 ммоль) и TEA (8.77 мл, 63 ммоль) в ДХМ (45 мл). Смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют, затем к остатку добавляют EtOAc и воду. Слои разделяют и водн. слой экстрагируют EtOAc. Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (гепт./EtOAc 0:1 - 1:1) дает бензил ((2-нитрофенил)сульфонил)глицинат (10.56 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.93 мин; $[M+H]^+$ = 351.26.

Стадия 5: DIAD (1 мл, 5 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бензил ((2-нитрофенил)сульфонил)глицината (1.75 г, 5 ммоль), (*S*)-2-((бензилокси)метил)тетрагидро-2*H*-пирана (639 мг, 5.5 ммоль) и PPh_3 (1.66 г, 6 ммоль) в ТГФ (50 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют и непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением (*S*)-*N*-(2-(*N*-(2-(бензилокси)-2-оксоэтил)-*N*-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)сульфамоил)фенил)-*N*-оксогидроксиламмония (2.1 г, 94%) в виде бледно-коричневатого масла. ЖХ-МС I: t_R = 1.11 мин; $[M+H]^+$ = 449.12.

Стадия 6: Тиофенол (0.681 мл, 6.56 ммоль) при КТ добавляют к суспензии (*S*)-*N*-(2-(*N*-(2-(бензилокси)-2-оксоэтил)-*N*-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)сульфамоил)фенил)-*N*-оксогидроксиламмония (2.10 г, 4.69 ммоль) и K_2CO_3 (992 мг, 7.03 ммоль) в ДМФА (25 мл). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем твердые вещества отфильтровывают и фильтрат концентрируют и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением **IM-2.1** (976 мг, 79%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.88 мин; $[M+H]^+$ = 264.22.

В Таблице IM-2 ниже перечислены промежуточные соединения, которые получают по аналогии с последовательностью, описанной для **IM-2.1.**

Таблица IM-2

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
IM-2.2	(*R*)-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанол (см. **IM-2.1**, стадии 1 - 3)	Бензил (R)-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)глицинат	0.88 I	264.21
IM-2.3	(S)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этан-1-ол (синтезирован по аналогии с **IM-2.1**, стадии 1 - 3)	Бензил (S)-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицинат	0.90 I	278.24
IM-2.4	(R)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этан-1-ол (синтезирован по аналогии с **IM-2.1**, стадии 1 - 3	Бензил (R)-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этил)глицинат	0.90 I	278.25
IM-2.5	(S)-хроман-3-илметанол	Бензил (S)-(хроман-3-илметил)глицинат	1.05 I	312.23
IM-2.6	(R)-хроман-3-илметанол	Бензил (R)-(хроман-3-илметил)глицинат	1.05 I	312.25

Метил метил-D-фенилаланинат (IM-3.1).

Стадия 1: NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 265 мг, 6.92 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру Boc-D-Phe-OH (458 мг, 1.73 ммоль) в ДМФА (8 мл), затем добавляют MeI (0.05 мл, 0.8 ммоль) и РС нагревают до КТ в течение ночи. Растворитель упаривают и сырой продукт очищают с помощью ФХ с получением метил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-D-фенилаланината.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (0.24 мл, 0.682 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру метил *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-D-фенилаланината (200 мг, 0.682 ммоль) в ДХМ (3 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. РС концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.46 мин; $[M+H]^+$ = 194.21.

В Таблице IM-3 ниже перечислены промежуточные соединения, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с последовательностью, описанной выше для **IM-3.1**.

Таблица IM-3

№	SM	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
IM-3.2	Моногидрат Boc-бета-циклогексил-D-аланина	Метил (R)-3-циклогексил-2-(метиламино)пропаноат	0.58 B	200.39
IM-3.3	Boc-D-циклопентил-глицин	Метил (R)-2-циклопентил-2-(метиламино)ацетат (HCl-соль)	0.45 B	172.00

Сложный метиловый эфир 3,3-дифтор-1-метиламиноциклобутанкарбоновой кислоты (IM-4.1)

Стадия 1: 2.0M (триметилсилил)диазометан в Et_2O (0.27 мл, 0.54 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру 1-{[(*трет*-бутокси)карбонил](метил)амино}-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0.36 ммоль) в MeOH (1 мл). РС нагревают до КТ и перемешивание продолжают в течение 6 ч. РС концентрируют и очищают с помощью ФХ (гепт./EtOAc 4:1) с получением метил 1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (52 мг, 52%) в виде прозрачного масла. ЖХ-МС I: t_R = 0.98 мин; $[M+H]^+$ = 280.25.

Стадия 2: Указанное в заголовке соединение **IM-4.1** получают из метил 1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата, следуя методике, описанной в **IM-3.1**, стадия 2. ЖХ-МС I: t_R = 0.57 мин; $[M+H]^+$ = 180.31.

2((2-Нитробензол)сульфонамидо)уксусная кислота (IM-5.1)

2-Нитробензолсульфонилхлорид (5.71 г, 25 ммоль) при 60°C порциями добавляют к р-ру глицина (1.89 г, 25 ммоль) и 32 % водн. р-ра NaOH (5 мл, 50 ммоль) в H_2O (20 мл). После завершения добавления РС перемешивают в течение 30 мин при 60°C, после чего охлаждают до 0°C. Смесь подкисляют конц. HCl до pH 1, и образовавшийся осадок выделяют путем фильтрования с

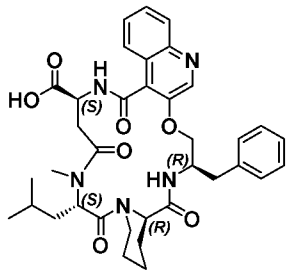
получением **IM-5.1** (4.34 г, 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 0.6 мин; $[M+H]^+$ = 261.25.

Коммерчески доступные сульфонилхлориды

Таблица SCI

Сульфонил-хлорид	Название
SCl-1	Бензолсульфонилхлорид
SCl-2	Пиридин-3-сульфонилхлорид
SCl-3	Пиридин-2-сульфонилхлорид
SCl-4	Пиридин-4-сульфонилхлорид
SCl-5	3-Метоксибензолсульфонилхлорид
SCl-6	3-(Трифторметокси)бензолсульфонилхлорид
SCl-7	2-Фтор-5-метоксибензолсульфонилхлорид
SCl-8	5-Метоксипиридин-3-сульфонилхлорид
SCl-9	4-Метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорид
SCl-10	2-Оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-сульфонилхлорид
SCl-11	Фенилметансульфонилхлорид
SCl-12	Хинолин-7-илметансульфонилхлорид
SCl-13	Метансульфонилхлорид
SCl-14	2-Метоксиэтан-1-сульфонилхлорид
SCl-15	3-Метоксипропан-1-сульфонилхлорид
SCl-16	2-(Диметиламино)этан-1-сульфонилхлорид
SCl-17	Тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонилхлорид
SCl-18	(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метансульфонилхлорид
SCl-19	2-Морфолиноэтан-1-сульфонилхлорид
SCl-20	3-Морфолинопропан-1-сульфонилхлорид

Синтез макроцилов, несущих карбоксильную группу (9*S*,13*S*,19a*R*,22*R*)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16*H*-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоновая кислота (MC-COOH-1)



Стадия 1: HATU (4.12 г, 10.3 ммоль) при КТ добавляют к р-ру **B-1.14** (5.0 г, 10.3 ммоль), **C-2.2** (3.67 г, 10.3 ммоль) и DIPEA (5.29 мл, 30.9 ммоль) в ДМФА (100 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин, затем смесь распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением сложного бензилового эфира 3-[(*R*)-2-({(*R*)-1-[(*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентаноил]-пиперидин-2-карбонил}-амино)-3-фенилпропокси]-хинолин-4-карбоновой кислоты (8.78 г, 114%) в виде белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 1.43 мин; $[M+H]^+$ = 751.46.

Стадия 2: При КТ р-р сложного бензилового эфира 3-[(*R*)-2-({(*R*)-1-[(*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентаноил]-пиперидин-2-карбонил}-амино)-3-фенилпропокси]-хинолин-4-карбоновой кислоты (8.79 г, 11.3 ммоль) в EtOH (100 мл) вакуумируют/продувают с помощью N_2 (3x), после чего добавляют Pd/C (604 мг, 0.567 ммоль). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 18 ч. РС фильтруют и остаток на фильтре промывают EtOH. Фильтрат концентрируют с получением 3-[(*R*)-2-({(*R*)-1-[(*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентаноил]-пиперидин-2-карбонил}-амино)-3-фенилпропокси]-хинолин-4-карбоновой кислоты (7.81 г, 104%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.68 мин; $[M+H]^+$ = 661.20.

Стадия 3: Бензилбромид (3.46 мл, 28.6 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного бета-*трет*-бутилового эфира Fmoc-L-аспарагиновой кислоты (10.0 г, 23.8 ммоль) и $KHCO_3$ (2.65 г, 26.2 ммоль) в ДМФА (60 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч. Смесь концентрируют и к остатку добавляют EtOAc и воду. Слои разделяют, и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. слои промывают водой и соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением сложного 1-бензилового, 4-*трет*-бутилового диэфира (*S*)-2-(9*H*-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-янтарной кислоты (12.21 г, 102%) в виде белого порошка, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.19 мин; $[M+H]^+$ = 502.28.

Стадия 4: Пиперидин (11.8 мл, 118 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного 1-бензилового, 4- *трет*-бутилового диэфира (S)-2-(9*H*-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-янтарной кислоты (12.21 г, 23.6 ммоль) в ДХМ (150 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрируют в вакууме при 40°C с получением белого твердого вещества, которое растирают с гептаном. Твердое вещество отфильтровывают и очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 10% - 100% EtOAc в гепт.) с получением сложного 1-бензилового 4-*трет*-бутилового диэфира (*S*)-2-аминоянтарной кислоты (5.44 г, 82%) в виде желтоватого масла. ЖХ-МС B: t_R = 0.68 мин; $[M+H]^+$ = 280.36.

Стадии 5: HATU (3.61 г, 9.03 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 3-[(*R*)-2-({(*R*)-1-[(*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентаноил]-пиперидин-2-карбонил}-амино)-3-фенилпропокси]-хинолин-4-карбоновой кислоты (6.63 г, 9.03 ммоль), сложного 1-бензилового, 4-*трет*-бутилового диэфира (*S*)-2-аминоянтарной кислоты (2.55 г, 9.03 ммоль) и DIPEA (4.64 мл, 27.1 ммоль) в ДМФА (100 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем смесь распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением сложного 1-бензилового, 4-*трет*-бутилового диэфира (*S*)-2-({3-[(*R*)-2-({(*R*)-1-[(*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентаноил]-пиперидин-2-карбонил}-амино)-3-фенилпропокси]-хинолин-4-карбонил}-амино)-янтарной кислоты (7.54 г) в виде розового твердого вещества, которое

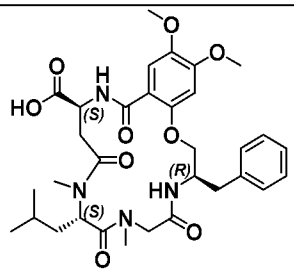
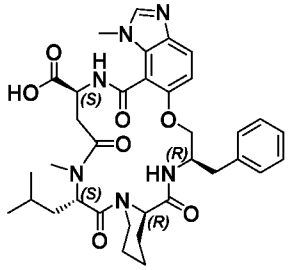
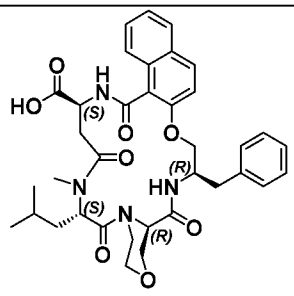
используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 1.44 мин; $[M+H]^+$ = 922.70.

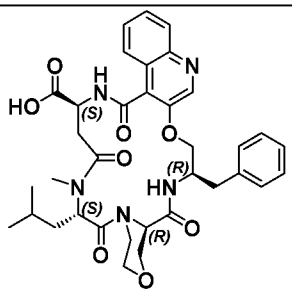
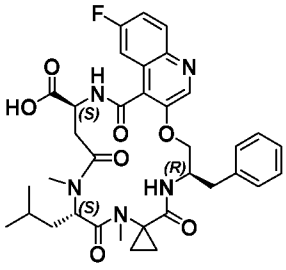
Стадия 6: ТФУ (69.1 мл, 897 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного 1-бензилового, 4-*трет*-бутилового диэфира (*S*)-2-({3-[(*R*)-2-({(*R*)-1-[(*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентаноил]-пиперидин-2-карбонил}-амино)-3-фенилпропокси]-хинолин-4-карбонил}-амино)-янтарной кислоты (7.54 г, 5.64 ммоль) в ДХМ (150 мл). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 3 ч, затем концентрируют и упаривают совместно с ДХМ (2x). Остаток вносят в ДМФА (100 мл), и к р-ру добавляют DIPEA (7.72 мл, 45.1 ммоль) и HATU (2.57 г, 6.77 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем смесь распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и водн. слой повторно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают водой (2x) и соляным р-ром (2x), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 100% EtOAc) дает бензил (9*S*,13*S*,19a*R*,22*R*)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16*H*-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксилат (2.45 г, 58%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.20 мин; $[M+H]^+$ = 748.48.

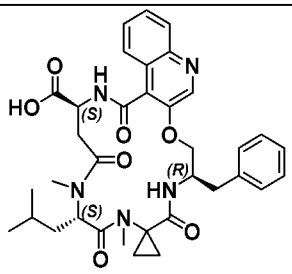
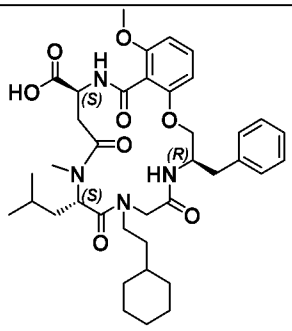
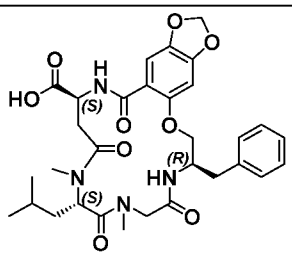
Стадия 7: Суспензию бензил (9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогепта-децино[17,16-c]хинолин-9-карбоксилата (2.45 г, 2.95 ммоль) в EtOH (25 мл) вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x), после чего добавляют Pd/C (157 мг, 0.147 ммоль). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 24 ч. Смесь фильтруют и остаток на фильтре промывают EtOH. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 4% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1.57 г, 81%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.54 мин; $[M+H]^+$ = 658.42.

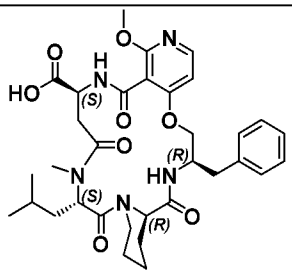
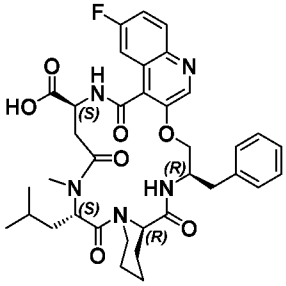
В Таблице MC-COOH-A ниже перечислены карбоновые кислоты, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с 7-ми стадийной последовательностью, описанной выше для **MC-COOH-1**.

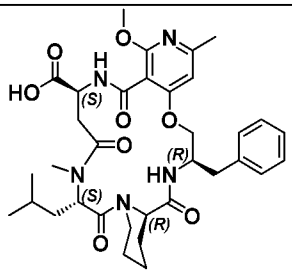
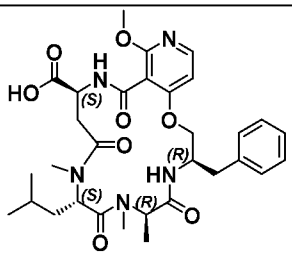
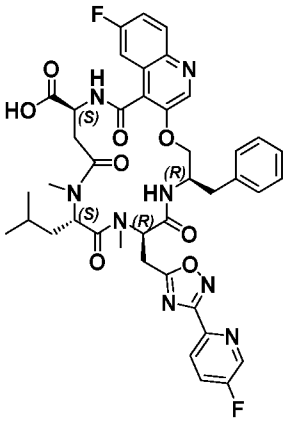
Таблица MC-COOH-A

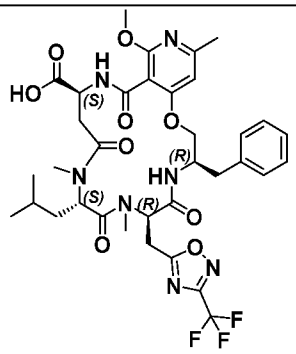
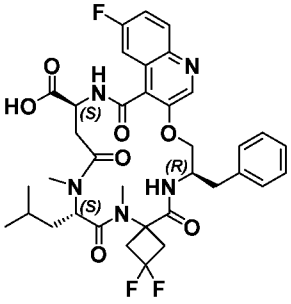
№	Структура	BB-B	BB-C	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
MC-COOH-2		**B-1.11**	**C-1.1**	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-бензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогепта-децин-13-карбоновая кислота	0.84 B	627.16
MC-COOH-3		**B-2.7**	**C-2.2**	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бен-зо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тет-раазациклогептадецин-8-карбоновая кислота	0.51 I	661.46
MC-COOH-4		**B-1.13**	**C-2.1**	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,	0.92 B	659.25

				19,20,21,22,23-гексадекагидро-нафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоновая кислота		
MC-COOH-5		**B-1.14**	**C-2.1**	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоновая кислота	0.84 B	660.32
MC-COOH-6		**B-1.19**	**C-1.2**	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоновая кислота	0.92 B	662.19

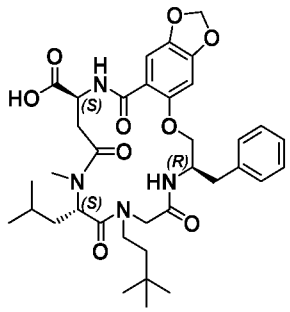
MC-COOH-7		**B-1.14**	**C-1.2**	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоновая кислота	0.52 I	644.27
MC-COOH-15		**B-1.5**	**C-10.19**	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоновая кислота	0.66 I	693.46
MC-COOH-16		**B-1.16**	**C-1.1**	(4R,10S,14S)-4-бензил-107R,13S,17S)-7-бензил-13-изобутил-8,11,14-диметил-6,9,12,1615,19-тетраоксо-2,20,22-триокса-56,7,8,9,10,11,15-тетраазатрицикло[12,13,14,15.7.0.019,23]тетракоза-1(,16,17),18,23-	0.45 I	610.87

				триен-14-19-тетра-декагидро[1,3]диоксо-ло[4',5':4,5]бензо[1,2-р][1]окса[4,7,10,14]тет-раазациклогептадецин-17-карбоновая кислота		
MC-COOH-24		**B-1.18**	**C-2.2**	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-р][1]окса[4,7,10,14]тет-раазациклогептадецин-7-карбоновая кислота	0.54 I	638.27
MC-COOH-25		**B-1.19**	**C-2.2**	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]ок-са[4,7,10,14]тетрааза-циклогептадеци-но[17,16-с]хинолин-9-карбоновая кислота	0.55 I	676.40

MC-COOH-26		**B-4.15**	**C-2.2**	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоновая кислота	0.52 I	652.17
MC-COOH-27		**B-1.18**	**C-1.4**	(3*R*,6*R*,9*S*,13*S*)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-6,7,10-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоновая кислота	1.66 J	612.20
MC-COOH-28		**B-1.19**	**C-22.1**	(3*S*,7*S*,10*R*,13*R*)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадеци-	0.97	813.14

				но[17,16-c]хинолин-3-карбоновая кислота		
MC-COOH-29		**B-4.15**	**C-22.2**	(3*R*,6*R*,9*S*,13*S*)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадека-гидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тет-раазациклогептадецин-13-карбоновая кислота	0.97	762.31
MC-COOH-30		**B-1.19**	**C-5.4**	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-3,3,20'-трифтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетра-азациклогептадеци-но[17,16-c]хинолин]-3'-карбоновая кислота	0.97 B	712.07

(7R,13S,17S)-7-бензил-11-(3,3-диметилбутил)-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоновая кислота (MC-COOH-8)

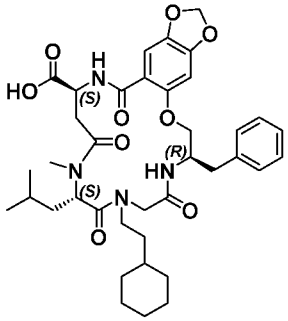


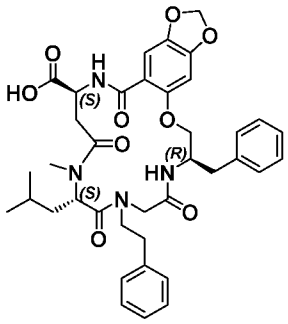
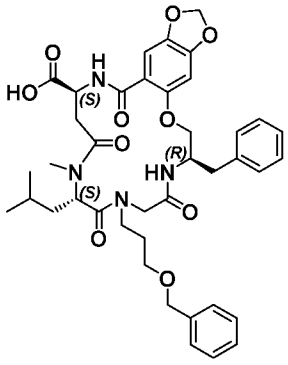
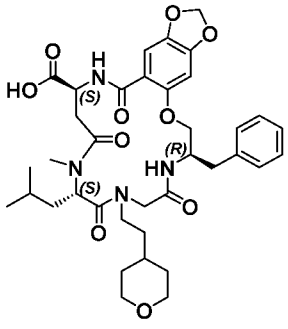
Синтез выполняют в соответствии с общим методом твердофазного синтеза. Смолу Ванга (153 мг, 0.135 ммоль) подвергают набуханию в ДМФА (5 мл) в течение 1 ч. Растворитель сливают и смолу обрабатывают р-ром **Fmoc-Asp(OAll)-OH** (272 мг, 0.675 ммоль), TBTU (214 мг, 0.648 ммоль) и DIPEA (0.236 мл, 1.35 ммоль) в ДМФА (3 мл) в течение 3 ч. Снятие Fmoc-защиты выполняют путем обработки смолы (2 х 5 мин) 20% р-ром пиперидина в ДМФА (3 мл). После фильтрования, смолу промывают ДМФА (3 х 4 мл) и ДХМ (3 х 4 мл). Смолу обрабатывают р-ром **B-Кислоты-4** (394 мг, 0.675 ммоль), TBTU (214 мг, 0.648 ммоль), HOBt (103 мг, 0.675 ммоль) и DIPEA (0.236 мл, 1.35 ммоль) в ДМФА (3 мл) в течение 3 ч. После фильтрования смолу промывают ДМФА (3 х 4 мл) и ДХМ (3 х 4 мл). Снятие Fmoc-защиты выполняют путем обработки смолы (2 х 5 мин) 20% р-ром пиперидина в ДМФА (3 мл). После фильтрования смолу промывают ДМФА (3 х 4 мл) и ДХМ (3 х 4 мл). Смолу затем обрабатывают р-ром **D1-2.1** (257 мг, 0.675 ммоль), TBTU (214 мг, 0.648 ммоль), HOBt (103 мг, 0.675 ммоль) и DIPEA (0.236 мл, 1.35 ммоль) в ДМФА (3 мл) в течение 3 ч. После фильтрования смолу промывают ДМФА (3 х 4 мл) и ДХМ (3 х 4 мл). Снятие Fmoc-защиты выполняют путем обработки смолы (2 х 5 мин) 20% р-ром пиперидина в ДМФА (3 мл). После фильтрования, смолу промывают ДМФА (3 х 4 мл) и ДХМ (3 х 4 мл). Смолу затем обрабатывают р-ром **Fmoc-NMeLeu-OH** (253 мг, 0.675 ммоль), TBTU (214 мг, 0.648 ммоль), HOBt (103 мг, 0.675 ммоль) и DIPEA (0.236 мл, 1.35 ммоль) в ДМФА (3 мл) в течение 3 ч. После фильтрования, смолу промывают ДМФА (3 х 4 мл) и ДХМ (3 х 4 мл). Снятие Fmoc-защиты выполняют путем обработки смолы (2 х 5 мин) р-ром

пиперидина/DBU/ДМФА (1/1/48) (2 x 3 мл x 5 мин). После фильтрования, смолу промывают ДМФА (3 x 4 мл) и ДХМ (3 x 4 мл). Смолу затем обрабатывают р-ром $Pd(PPh_3)_4$ (78 мг, 0.0675 ммоль) и 1,3-диметилбарбитуровой кислотой (106 мг, 0.675 ммоль) в ТГФ в течение 10 ч. После фильтрования, смолу последовательно промывают 0.5% р-ром DIPEA в ДМФА (4 x 3 мл) и 0.5% р-ром диэтилдитиокарбамата натрия в ДМФА (4 x 3 мл) и, в заключение, ДМФА (4 x 3 мл). Циклизацию линейного пептида выполняют путем обработки смолы р-ром пентафторфенил дифенилфосфината (104 мг, 0.27 ммоль) в ДМФА/ДХМ (2 мл) в течение 5 ч. В заключение, макроцикл отщепляют от смолы, используя р-р ТФУ в ДХМ (1/1, 3 мл) в течение 2 ч. После очистки сырой смеси с помощью преп. ВЭЖХ (кислая), указанное в заголовке соединение **MC-COOH-8** (22 мг, 26%) получают в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС D t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 681.31.

В Таблице MC-COOH-B ниже перечислены карбоновые кислоты, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с твердофазным синтезом, описанным выше для **MC-COOH-8**.

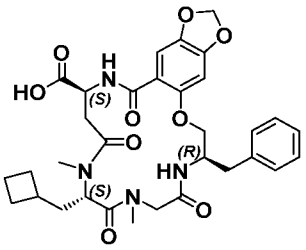
Таблица MC-COOH-B

№	Структура	SM BB-B	SM BB-D1	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
MC-COOH-9		**B-Кислота-4**	**D1-2.2**	(7R,13S,17S)-7-бензил-11-(2-циклогексилэтил)-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоновая кислота	1.11 D	707.31

MC-COOH-10		**B-Кислота-4**	**D1-2.4**	(7R,13S,17S)-7-бензил-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-11-фенэтил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]оксa[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоновая кислота	0.98 D	701.21
MC-COOH-11		**B-Кислота-4**	**D1-2.5**	(7R,13S,17S)-7-бензил-11-(3-(бензилокси)пропил)-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоновая кислота	1.00 D	745.31
MC-COOH-17		**B-Кислота-4**	**D1-2.6**	(7R,13S,17S)-7-бензил-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-11-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-	0.84 D	709.34

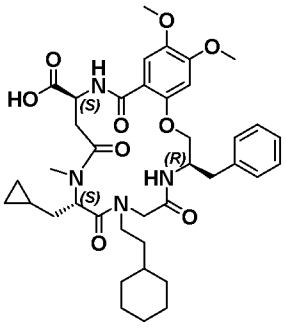
				тетрадекагидро-[1,3]диоксо-ло[4',5':4,5]бензо[1,2-р][1]окса[4,7,10,14]те-траазациклогептаде-цин-17-карбоновая кислота		

(7R,13S,17S)-7-бензил-13-(циклобутилметил)-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-р][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоновая кислота (MC-COOH-12)



Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методом твердофазного синтеза, описанным для **MC-COOH-8,** с использованием **B-Кислоты-4**. Выполняли замену **D1-2.1** на коммерчески доступный ***N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*N*-метилглицин** и замену **Fmoc-NMeLeu-OH** на **D1-2.3**. ЖХ-МС B t_R = 0.87 мин; $[M+H]^+$ = 623.25.

(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-(циклопропилметил)-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[р][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоновая кислота (MC-COOH-13)



Стадия 1: HATU (7.45 г, 19 ммоль) при КТ добавляют к р-ру **B-Кислоты-2** (7.46 г, 17.3 ммоль), **A-2.1** (5.70 г, 19 ммоль) и DIPEA (11.9 мл, 69.7 ммоль) в ДМФА (80 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривают и сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством ДХМ - ДХМ/MeOH 9:1) с получением 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартата.HCl (11.71 г, 100%). ЖХ-МС I: t_R = 1.24 мин; $[M+H]^+$ = 677.42.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (34.5 мл, 138 ммоль) добавляют к 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартату.HCl (11.712 г, 17.3 ммоль) в ДХМ (135 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч и упаривают с получением 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартата.HCl (11.71 г, 100%) в виде белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 1.07 мин; $[M+H]^+$ = 577.36.

Стадия 3: IM-5.1 (639 мг, 2.44 ммоль), 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартат.HCl (1.695 г, 2.44 ммоль), HATU (956 мг, 2.44 ммоль) и DIPEA (2.44 мл, 14.3 ммоль) растворяют в ДМФА (12 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривают и сырую смесь очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0-5% MeOH в ДХМ) с получением 4-аллил 1-бензил (4,5-диметокси-2-((R)-2-(2-((2-нитрофенил)сульфонамидо)ацетамидо)-3-фенилпропокси)бензоил)-L-аспартата (964 мг, 48%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС B: t_R = 1.1 мин; $[M+H]^+$ = 819.32.

Стадия 4: DIAD (227 мг, 0.968 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (дегазированному) 4-аллил 1-бензил (4,5-диметокси-2-((R)-2-(2-((2-нитрофенил)сульфонамидо)ацетамидо)-3-фенилпропокси)бензоил)-L-аспартата (864 мг, 0.88 ммоль), 2-циклогексилэтанола (0.136 мл, 0.968 ммоль) и PPh_3 (267 мг, 0.968 ммоль) в ДХМ (5 мл). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем растворитель упаривают и сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 10% EtOAc в гепт.) с получением 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-(2-((*N*-(2-циклогексилэтил)-2-нитрофенил)сульфонамидо)ацетамидо)-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартата (810 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.24 мин; $[M+H]^+$ = 929.38.

Стадия 5: K_2CO_3 (169 мг, 1.2 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-(2-((*N*-(2-циклогексилэтил)-2-нитрофенил)сульфонамидо)ацетамидо)-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартата (811 мг, 0.8 ммоль) и тиофенола (0.116 мл, 1.12 ммоль) в ДМФА (4 мл). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем растворитель упаривают и сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-(2-((2-циклогексилэтил)амино)ацетамидо)-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартата (665 мг, 112%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.99 мин; $[M+H]^+$ = 744.41.

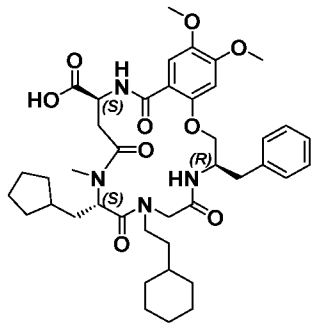
Стадия 6: HATU (42.2 мг, 0.108 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-(2-((2-циклогексилэтил)амино)ацетамидо)-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартата (133 мг, 0.098 ммоль), **D2-1.4** (28.6 мг, 0.117 ммоль) и DIPEA (0.0934 мл, 0.545 ммоль) в ДМФА (2 мл). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем растворитель упаривают и сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением 4-аллил 1-бензил (2-(((6S,12R)-12-бензил-8-(2-циклогексилэтил)-6-(циклопропилметил)-2,2,5-триметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатридекан-13-ил)окси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартата (104 мг, 97.1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 1.29 мин; $[M+H]^+$ = 969.66.

Стадия 7: 4M HCl в диоксане (2.0 мл, 2.0 ммоль) добавляют к 4-аллил 1-бензил (2-(((6S,12R)-12-бензил-8-(2-циклогексилэтил)-6-(циклопропилметил)-2,2,5-триметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатридекан-13-ил)окси)-4,5-диметоксибензоил)-L-аспартату (104 мг, 0.104 ммоль) в ДХМ (3 мл). РС перемешивают при КТ в течение 4 ч, затем растворитель упаривают и сырой остаток растворяют в дегазированном ДХМ (3 мл) и обрабатывают посредством $Pd(PPh_3)_4$ (12.3 мг, 0.0104 ммоль) и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (32.9 мг, 0.208 ммоль). РС перемешивают в течение 1 ч при КТ, затем фильтруют через фильтр Ватмана и растворитель упаривают с получением (S)-4-(бензилокси)-3-(2-((R)-2-(2-((S)-*N*-(2-циклогексилэтил)-3-циклопропил-2-(метиламино)пропанамидо)ацетамидо)-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензамидо)-4-оксобутановой кислоты (104 мг, 120%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС В: t_R = 0.94 мин; $[M+H]^+$ = 829.36.

Стадия 8: FDPP (38 мг, 0.14 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (S)-4-(бензилокси)-3-(2-((R)-2-(2-((S)-*N*-(2-циклогексилэтил)-3-циклопропил-2-(метиламино)пропанамидо)ацетамидо)-3-фенилпропокси)-4,5-диметоксибензамидо)-4-оксобутановой кислоты (40 мг, 0.05 ммоль) в ДХМ. РС нагревают до 50°C в течение 12 ч, затем растворитель упаривают и сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением бензил (3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-(циклопропилметил)-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15тетрадекагидро-бензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксилата (11 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.18 мин; $[M+H]^+$ = 811.43.

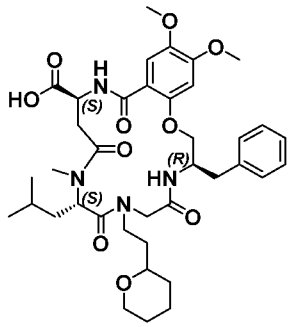
Стадия 9: Pd/C (10%, 1.84 мг, 0.0017 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (дегазированному) бензил (3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-(циклопропилметил)-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетрааза циклогептадецин-13-карбоксилата (14 мг, 0.017 ммоль) в MeOH (2 мл). РС перемешивают при КТ в атм. H_2 в течение 1 ч, затем смесь фильтруют через фильтр Ватмана и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения **MC-COOH-13** (14 мг, 113%) в виде бесцветного масла, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.01 мин; $[M+H]^+$ = 721.35.

(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-(циклопентилметил)-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоновая кислота (MC-COOH-14)



Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для **MC-COOH-13**, заменяя на стадии 6 соединение **D2-1.4** на **D2-1.1**. ЖХ-МС B: t_R = 1.19 мин; $[M+H]^+$ = 896.38.

(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(2-((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоновая кислота (MC-COOH-18)

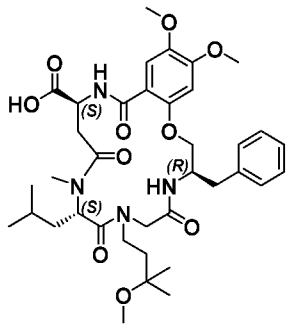


Стадии 1-6: Промежуточное соединение получают по аналогии с методикой, описанной для **MC-COOH-13**, следуя стадиям 1-6, причем на стадии 4 используют 2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этанол взамен 2-циклогексилэтанола, а на стадии 5 используют **D2-3.1** взамен **D2-1.4**.

Стадия 7: $Pd(PPh_3)_4$ (29.8 мг, 0.025 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (дегазированному) промежуточного соединения со стадии 6 (242 мг, 0.252 ммоль) и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (79.6 мг, 0.505 ммоль) в ДХМ (2 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. РС фильтруют, концентрируют и используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.68 мин; $[M+H]^+$ = 833.60.

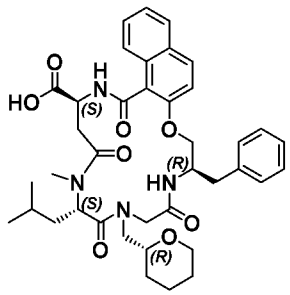
Стадии 8&9: Указанное в заголовке соединение **MC-COOH-18** получают, следуя методике, описанной для **MC-COOH-13**, стадии 8&9. ЖХ-МС I: t_R = 0.53/0.54 мин; $[M+H]^+$ = 725.50.

(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-7-(3-метокси-3-метилбутил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоновая кислота (MC-COOH-19)



Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с 9-ти стадийным синтезом, описанным для **MC-COOH-18**. На стадии 4 используют 3-метокси-3-метил-1-бутанол взамен 2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)этанола. ЖХ-МС B: t_R = 0.90 мин; $[M+H]^+$ = 713.36.

(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоновая кислота (MC-COOH-20)



Стадии 1&2: Гидрохлорид 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-1-нафтоил)-L-аспартата получают, следуя синтезу **MC-COOH-13**, стадии 1&2, с использованием **A-2.1** и **B-Кислоты-5**. ЖХ-МС B: t_R = 0.9 мин; $[M+H]^+$ = 567.28.

Стадия 3: HATU (87.5 мг, 0.23 ммоль) при КТ добавляют к р-ру гидрохлорида 4-аллил 1-бензил (2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-1-нафтоил)-L-аспартата (127 мг, 0.20 ммоль), **C-16.4** (84.6 мг, 0.22 ммоль) и DIPEA (0.14 мл, 0.8 ммоль) в ДМФА (3 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривают и сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением 4-аллил 1-бензил (2-(((2R,8S)-2-бензил-8-изобутил-9-

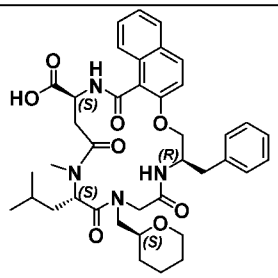
метил-4,7,10-триоксо-6-(((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-1-нафтоил)-L-аспартата (142 мг, 76%). ЖХ-МС I: t_R = 1.34 мин; $[M+H]^+$ = 933.56.

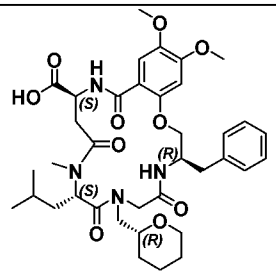
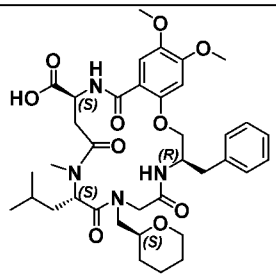
Стадия 4: $Pd(PPh_3)_4$ (29.8 мг, 0.025 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (дегазированному) 4-аллил 1-бензил (2-(((2R,8S)-2-бензил-8-изобутил-9-метил-4,7,10-триоксо-6-(((R)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-1-нафтоил)-L-аспартата (145 мг, 0.152 ммоль) и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (47.8 мг, 0.30 ммоль) в ДХМ (3 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. РС фильтруют, концентрируют и используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.68 мин; $[M+H]^+$ = 809.52.

Стадии 5&6: Указанное в заголовке соединение **MC-COOH-20** получают, следуя стадиям 8&9, описанным для **MC-COOH-13**. ЖХ-МС D: t_R = 0.98 мин; $[M+H]^+$ = 701.10.

В Таблице MC-COOH-C ниже перечислены карбоновые кислоты, которые получают из соответствующих исходных веществ по аналогии с синтезом, описанным выше для **MC-COOH-20**.

Таблица MC-COOH-C

№	Структура	SM BB-B	SM BB-C	Продукт	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
MC-COOH-21		**B-Кислота-5**	**C-16.5**	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-нафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоновая кислота	1.00 D	709.01

MC-COOH-22		**B-Кислота-2**	**C-16.4**	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоновая кислота	0.92 B	711.34
MC-COOH-23		**B-Кислота-2**	**C-16.5**	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоновая кислота	0.94 B	711.34

Синтез соединений Формулы (I)

Общий метод: GM-1

Исходный р-р соответствующей **MC-COOH** (0.05 ммоль) и DIPEA (0.15 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) добавляют к каждой пробирке, содержащей соответствующий амин **AM**. После перемешивания в течение 2 мин, к каждой пробирке добавляют другой исходный р-р - HATU (0.05 ммоль) в ДМФА (0.5 мл), и полученные в результате смеси встряхивают при КТ в течение 1 ч. Смеси непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) и фракции сушат в вакуумной центрифуге Genevac HT12 при 40°C с получением ожидаемых

продуктов. В некоторых случаях, используют хиральную хроматографию с получением целевого продукта в виде чистого стереоизомера.

Общий метод: GM-2

Пример 222: (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-*N*-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

Стадия 1: HATU (201 мг, 0.53 ммоль) при КТ добавляют к р-ру **B-1.13** (239 мг, 0.53 ммоль), **C-2.1** (203 мг, 0.53 ммоль) и DIPEA (0.27 мл, 1.58 ммоль) в ДМФА (5 мл), и РС перемешивают в течение 30 мин. Затем РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением бензил 2-((R)-2-((R)-4-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтоата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.40 мин; $[M+H]^+$ = 752.46.

Стадия 2: Р-р бензил 2-((R)-2-((R)-4-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтоата (308 мг, 0.41 ммоль) в EtOH (3 мл) вакуумируют/продувают с помощью N_2 (3x), после чего добавляют 10% Pd/C (22 мг, 5 мол.%). РС вакуумируют/продувают с помощью H_2 (3x) и перемешивают в атм. H_2 в течение 2 ч. РС фильтруют через набивку целита и фильтрат концентрируют в вакууме с получением 2-((R)-2-((R)-4-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтойной кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 0.65 мин; $[M+H]^+$ = 662.38.

Стадия 3: HATU (96 мг, 0.24 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2-((R)-2-((R)-4-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтойной кислоты (160 мг, 0.24 ммоль), **A-1.1** (78 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA, (82 мкл, 0.48 ммоль) в ДМФА (3 мл), и РС перемешивают в течение 1 ч. Затем РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением *трет*-бутил (S)-3-(2-((R)-2-((R)-4-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.36 мин; $[M+H]^+$ = 966.74.

Стадия 4: ТФУ (2.1 мл, 28 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (S)-3-(2-((R)-2-((R)-4-(N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метил-L-лейцил)морфолин-3-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (174 мг, 0.18 ммоль) в ДХМ (5 мл), и РС перемешивают в течение 2 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток повторно растворяют в ДХМ и снова концентрируют в вакууме (2x). Остаток растворяют в ДМФА (4 мл), после чего добавляют DIPEA (0.24 мл, 1.4 ммоль) и HATU (80 мг, 0.21 ммоль), и РС перемешивают в течение 1 ч. Затем РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.09 мин; $[M+H]^+$ = 792.45.

Примечание: В случаях, когда продукт стадии 1 выше представляет собой сложный метиловый или этиловый эфир взамен описанного сложного бензилового эфира (например, в случае соединения Примера 228 ниже), выполняют основной гидролиз с использованием 10 экв. 2М водн. р-ра NaOH в MeOH при КТ или нагревании до 80°C. Последующая последовательность реакций остается такой же, как описано для Примера 222. В некоторых случаях используют хиральную хроматографию с получением целевого продукта в виде чистого стереоизомера.

Общий метод: GM-3

Пример 689: (3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-*N*-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'*H*-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид

Стадия 1: HATU (169 мг, 0.435 ммоль) при КТ добавляют к р-ру **B-1.19** (200 мг, 0.396 ммоль), **D1-3.0** (95 мг, 0.415 ммоль) и DIPEA (0.34 мл, 1.98 ммоль) в ДМФА (4 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением сложного бензилового эфира 3-((R)-2-{[1-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)-циклобутанкарбонил]-амино}-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (220 мг, 87%), который используют как таковой на следующей стадии.

Стадия 2: 4.0М HCl в диоксане (0.385 мл, 1.54 ммоль) при КТ добавляют к р-ру сложного бензилового эфира 3-((R)-2-{[1-(*трет*-

бутоксикарбонилметиламино)-циклобутанкарбонил]-амино}-3-фенилпропокси)-6-фтор-хинолин-4-карбоновой кислоты (220 мг, 0.385 ммоль) в ДХМ (2 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривают и сырой бензил (R)-6-фтор-3-(2-(1-(метиламино)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)хинолин-4-карбоксилат (195 мг) используют как таковой на следующей стадии.

Стадия 3: HATU (164 мг, 0.423 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бензил (R)-6-фтор-3-(2-(1-(метиламино)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)хинолин-4-карбоксилата (195 мг, 0.385 ммоль), Boc-*N*-метил-L-лейцина (99.4 мг, 0.404 ммоль) и DIPEA (0.33 мл, 1.93 ммоль) в ДМФА (4 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 16 ч. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением бензил 3-((R)-2-(1-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоксилата (207 мг, 70%). ЖХ-МС I: t_R = 1.45-1.48 мин; $[M+H]^+$ = 769.48.

Стадия 4: $LiOH.H_2O$ (35.1 мг, 0.84 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бензил 3-((R)-2-(1-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоксилата (207 мг, 0.270 ммоль) в ТГФ/H_2O 2/1 (3 мл), и РС перемешивают при 60°C в течение 3 д. ТГФ упаривают и остаток подкисляют 1M HCl до pH 1 и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные орг. слои сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением сырой 3-((R)-2-(1-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (182 мг), которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.70 мин; $[M+H]^+$ = 679.45.

Стадия 5: HATU (28.6 мг, 0.0737 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 3-((R)-2-(1-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (45.5 мг, 0.067 ммоль), **A-1.24** (22 мг, 0.07 ммоль) и DIPEA (0.0573 мл, 0.335 ммоль) в ДМФА (2 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 16 ч. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением *трет*-бутил (S)-3-(3-((R)-2-(1-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-6-

фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-((2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (44 мг, 67%). ЖХ-МС B: t_R = 1.24 мин; $[M+H]^+$ = 984.40.

Стадия 6: ТФУ (2 мл, 26 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (S)-3-(3-((R)-2-(1-((S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-((2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (44 мг, 0.045 ммоль) в ДМФА (2 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрируют и упаривают совместно с ДХМ (2x) с получением трифторацетата (S)-4-((2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)амино)-3-(3-((R)-2-(1-((S)-*N*,4-диметил-2-(метиламино)пентанамидо)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-оксобутановой кислоты (53 мг), который используют как таковой на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.58 мин; $[M+H]^+$ = 828.28.

Стадия 7: HATU (108 мг, 0.283 ммоль) при КТ добавляют к р-ру трифторацетата (S)-4-((2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)амино)-3-(3-((R)-2-(1-((S)-*N*,4-диметил-2-(метиламино)пентанамидо)циклобутан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-оксобутановой кислоты (53 мг) и DIPEA (0.162 мл, 0.945 ммоль) в ДМФА (0.5 мл)/ДХМ (4.5 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 16 ч. РС концентрируют и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.07 мин; $[M+H]^+$ = 810.29.

Общий метод: GM-4

Пример 700: (3S,7S,13R)-*N*-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(((S)-хроман-3-ил)метил)-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид

Стадии 1&2: Гидрохлорид аллил (S)-3-(2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата получают, следуя синтезу, описанному для **GM-5**, стадии 1&2, с использованием **A-2.2** и **B-Кислоты-5**. ЖХ-МС B: t_R = 0.88 мин; $[M+H]^+$ = 624.23.

Стадия 3: HATU (41.8 мг, 0.11 ммоль) при КТ добавляют к р-ру гидрохлорида аллил (S)-3-(2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (66 мг, 0.1 ммоль), **C-16.2** (47.6 мг, 0.11 ммоль) и DIPEA (0.051 мл, 0.3 ммоль) в ДМФА (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) дает аллил (S)-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-(2-(((2R,8S)-2-бензил-6-(((S)-хроман-3-ил)метил)-8-изобутил-9-метил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-1-нафтамидо)-4-оксобутаноат (87 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.33 мин; $[M+H]^+$ = 1038.74.

Стадия 4: $Pd(Ph_3)_4$ (9.63 мг, 0.0082 ммоль) при КТ добавляют к р-ру аллил (S)-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-(2-(((2R,8S)-2-бензил-6-(((S)-хроман-3-ил)метил)-8-изобутил-9-метил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-1-нафтамидо)-4-оксобутаноата (87.7 мг, 0.082 ммоль) и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (25.8 мг, 0.163 ммоль) в ДХМ (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. РС концентрируют с получением (S)-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-(2-((R)-2-(2-((S)-*N*-(((S)-хроман-3-ил)метил)-4-метил-2-(метиламино)пентанамидо)ацетамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-оксобутановой кислоты, которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.69 мин; $[M+H]^+$ = 914.75.

Стадия 5: HATU (31.1 мг, 0.082 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (S)-4-((2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-3-(2-((R)-2-(2-((S)-*N*-(((S)-хроман-3-ил)метил)-4-метил-2-(метиламино)пентанамидо)ацетамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-оксобутановой кислоты (74.7 мг, 0.082 ммоль) и DIPEA (70 мкл, 0.41 ммоль) в ДМФА (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает указанное в заголовке соединение (49.6 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.19 мин; $[M+H]^+$ = 896.69.

Пример 976: (3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-10-(2-этоксиэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид

Стадия 1: HATU (424 мг, 1.11 ммоль) при КТ добавляют к раствору **B-Кислоты-8** (394 мг, 0.928 ммоль), **A-1.22** (361 мг, 1.11 ммоль) и DIPEA (0.477

мл, 2.78 ммоль) в ДМФА (5 мл) в атмосфере аргона, и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч. РС распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и неорг. слой дополнительно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают водой и соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением сырого продукта; его очищают с помощью ФХ, элюируя 0% - 100% EtOAc в гептане с получением *трет*-бутил (S)-3-(6-((R)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоксамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата в виде бежевого твердого вещества (334 мг). ЖХ-МС B: t_R = 1.09 мин; $[M+H]^+$ = 731.48.

Стадия 2: В атмосфере аргона *трет*-бутил (S)-3-(6-((R)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоксамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат (334 мг, 0.457 ммоль) растворяют в MeOH (10 мл), к раствору добавляют 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (144 мг, 0.914 ммоль) и затем $Pd(PPh_3)_4$ (27.2 мг, 0.0229 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч до достижения полного превращения. РС упаривают при пониженном давлении и полученный в результате сырой продукт очищают с помощью ФХ, элюируя 0% - 20% MeOH в ДХМ с получением *трет*-бутил (S)-3-(6-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоксамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата в виде коричневого масла (142 мг). ЖХ-МС B: t_R = 0.81 мин; $[M+H]^+$ = 647.46.

Стадия 3: HATU (100 мг, 0.264 ммоль) при КТ добавляют к раствору **C-18.9** (85.5 мг, 0.22 ммоль), *трет*-бутил (S)-3-(6-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-3-фторхинолин-5-карбоксамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (142 мг, 0.22 ммоль) и DIPEA (0.113 мл, 0.66 ммоль) в ДМФА (2 мл) в атмосфере аргона, и РС перемешивают в течение 1 ч. Смесь распределяют между водой и EtOAc. Слои разделяют и неорг. слой дополнительно экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные орг. экстракты промывают водой и соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением сырого продукта. Очистка с помощью ФХ с элюированием посредством 50% EtOAc в гептане дает *трет*-бутил (S)-3-(6-(((6S,9RS,12R)-12-бензил-9-(2-этоксиэтил)-6-изобутил-2,2,5,8-тетраметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатридекан-13-ил)окси)-3-фторхинолин-5-

карбоксамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат в виде белого порошка (114 мг). ЖХ-МС B: tR = 1.25 мин; [M+H]+ = 1017.93.

Стадия 4: Указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка из *трет*-бутил (S)-3-(6-(((6S,9RS,12R)-12-бензил-9-(2-этоксиэтил)-6-изобутил-2,2,5,8-тетраметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатридекан-13-ил)окси)-3-фторхинолин-5-карбоксамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата, следуя условиям, описанным для **GM-2, Стадия 4**. ЖХ-МС I: t_R = 1.06 мин; $[M+H]^+$ = 843.73.

Общий метод: GM-5

Пример 713: (3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((бензилокси)метил)-7-изобутил-*N*-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид

Стадия 1: HATU (1.15 г, 2.95 ммоль) при КТ добавляют к р-ру **A-2.3** (1.0 г, 2.95 ммоль), **B-Кислоты-5** (1.26 г, 2.95 ммоль) и DIPEA (2.1 мл, 11.9 ммоль) в ДХМ (10 мл), и РС перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют насыщ. водн. р-р $NaHCO_3$, и смесь экстрагируют ДХМ. Орг. слой концентрируют и сырой продукт очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 50% EtOAc в гепт.) с получением аллил (S)-3-(2-((R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (1.65 г, 79%). ЖХ-МС B: t_R = 1.16 мин; $[M+H]^+$ = 710.37.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (2.33 мл, 9.31 ммоль) добавляют к аллил (S)-3-(2-((R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноату (1.65 г, 2.33 ммоль) в ДХМ (10 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением аллил (S)-3-(2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (1.7 г, 120%), который используют как таковой на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.08 мин; $[M+H]^+$ = 610.43.

Стадия 3: HATU (42.7 мг, 0.11 ммоль) при КТ добавляют к р-ру аллил (S)-3-(2-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (64.6 мг, 0.1 ммоль), **D1-1.1** (34 мг, 0.11 ммоль) и DIPEA

(0.051 мл, 0.3 ммоль) в ДМФА (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) дает аллил (S)-3-(2-((R)-2-((R)-3-(бензилокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноат (47 мг, 52%) в качестве главного эпимера. ЖХ-МС B: t_R = 1.22 мин; $[M+H]^+$ = 901.13. Также выделяют минорный эпимер аллил (S)-3-(2-((R)-2-((S)-3-(бензилокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноат (21 мг, 24%). ЖХ-МС B: t_R = 1.24 мин; $[M+H]^+$ = 901.14.

Стадия 4: 4M HCl в диоксане (0.1 мл, 0.4 ммоль) при КТ добавляют к р-ру аллил (S)-3-(2-((R)-2-((R)-3-(бензилокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (47 мг, 0.051 ммоль) в ДХМ (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. РС концентрируют с получением гидрохлорида аллил (S)-3-(2-((R)-2-((R)-3-(бензилокси)-2-(метиламино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (42.8 мг, 100%) в виде белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.97 мин; $[M+H]^+$ = 801.05.

Стадия 5: HATU (21.8 мг, 0.056 ммоль) при КТ добавляют к р-ру гидрохлорида аллил (S)-3-(2-((R)-2-((R)-3-(бензилокси)-2-(метиламино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (42.8 мг, 0.0511 ммоль), **D2-3.1** (12.9 мг, 0.056 ммоль) и DIPEA (0.026 мл, 0.153 ммоль) в ДМФА (0.5 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) дает аллил (S)-3-(2-(((2R,5R,8S)-2-бензил-5-((бензилокси)метил)-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноат (41.5 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.26 мин; $[M+H]^+$ = 1012.27.

Стадия 6: $Pd(Ph_3)_4$ (4.83 мг, 0.004 ммоль) при КТ добавляют к р-ру аллил (S)-3-(2-(((2R,5R,8S)-2-бензил-5-((бензилокси)метил)-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутаноата (41.5 мг, 0.04 ммоль) и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (12.9 мг, 0.08 ммоль) в ДХМ (1 мл), и РС

перемешивают при КТ в течение 1 ч. РС концентрируют с получением (S)-3-(2-((R)-2-((R)-3-(бензилокси)-2-((S)-*N*,4-диметил-2-(метиламино)пентанамидо)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутановой кислоты, которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 0.94 мин; $[M+H]^+$ = 888.15.

Стадия 7: HATU (15.9 мг, 0.041 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (S)-3-(2-((R)-2-((R)-3-(бензилокси)-2-((S)-*N*,4-диметил-2-(метиламино)пентанамидо)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтамидо)-4-((3-метоксифенэтил)амино)-4-оксобутановой кислоты (36.4 мг, 0.041 ммоль) и DIPEA (35.1 мкл, 0.205 ммоль) в ДМФА (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 20 мин. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) дает указанное в заголовке соединение (29.3 мг, 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.18 мин; $[M+H]^+$ = 870.1.

Общий метод: GM-6

Пример 722: (3S,7S,10R,13R)-10,13-дибензил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-*N*-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид

Стадия 1: HATU (192 мг, 0.49 ммоль) при КТ добавляют к р-ру **B-1.19** (227 мг, 0.45 ммоль), **C-17.1** (178 мг, 0.45 ммоль) и DIPEA (0.39 мл, 0.3 ммоль) в ДМФА (4 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 16 ч. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает бензил 3-(((2R,5R,8S)-2,5-дибензил-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-6-фторхинолин-4-карбоксилат (269 мг, 70%). ЖХ-МС I: t_R = 1.42 мин; $[M+H]^+$ = 803.46.

Стадия 2: $LiOH.H_2O$ (35.1 мг, 0.84 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бензил 3-(((2R,5R,8S)-2,5-дибензил-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-6-фторхинолин-4-карбоксилата (269 мг) в ТГФ/H_2O 2/1 (3 мл), и РС перемешивают при 60°C в течение 3 д. ТГФ упаривают и остаток подкисляют 1M HCl до pH 1 и экстрагируют EtOAc (3x). Орг. слои объединяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и упаривают с получением 3-(((2R,5R,8S)-2,5-дибензил-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (250 мг, 105%), которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R =

0.71/0.72 мин; $[M+H]^+$ = 713.42. Двойной пик, видимый на ЖХ-МС, указывает на то, что произошла эпимеризация одного хирального центра.

Стадия 3: HATU (96 мг, 0.25 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 3-(((2R,5R,8S)-2,5-дибензил-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-6-фторхинолин-4-карбоновой кислоты (114 мг, 0.23 ммоль), **A-1.8** (78.1 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA (0.19 мл, 1.13 ммоль) в ДМФА (4 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 16 ч. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (кислая) дает *трет*-бутил (S)-3-(3-(((2R,5R,8S)-2,5-дибензил-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-6-фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат (187 мг, 56%). ЖХ-МС B: t_R = 1.21 мин; $[M+H]^+$ = 992.37.

Стадия 4: ТФУ (2 мл, 26 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (S)-3-(3-(((2R,5R,8S)-2,5-дибензил-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-6-фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (187 мг, 0.189 ммоль) в ДХМ (3 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрируют и упаривают совместно с ДХМ (2x) с получением (S)-3-(3-(((2R,5R,8S)-2,5-дибензил-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-6-фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутановой кислоты (180 мг), которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.66/0.68 мин; $[M+H]^+$ = 936.3. Двойной пик, видимый на ЖХ-МС, указывает на то, что произошла эпимеризация одного хирального центра.

Стадия 5: $Pd(Ph_3)_4$ (22.3 мг, 0.019 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (S)-3-(3-(((2R,5R,8S)-2,5-дибензил-8-изобутил-6,9-диметил-4,7,10-триоксо-11-окса-3,6,9-триазатетрадец-13-ен-1-ил)окси)-6-фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутановой кислоты (177 мг, 0.19 ммоль) и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (59.6 мг, 0.38 ммоль) в ДХМ (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. РС концентрируют с получением (S)-3-(3-((R)-2-((R)-2-((S)-N,4-диметил-2-(метиламино)пентанамидо)-3-фенилпропанамидо)-3-фенилпропокси)-6-фторхинолин-4-карбоксамидо)-4-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутановой кислоты (165 мг), которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.64 мин; $[M+H]^+$ = 852.59.

Стадия 6: Указанное в заголовке соединение синтезируют, следуя синтезу, описанному для **GM-5**, стадия 7. ЖХ-МС I: t_R = 1.11 мин; $[M+H]^+$ = 834.77.

Общий метод: GM-7

Пример 724: (3R,6RS,9S,13S)-3-бензил-6-((бензилокси)метил)-*N*-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид

Стадия 1: HATU (1.49 г, 3.86 ммоль) при КТ добавляют к суспензии **A-1.22** (1.25 г, 3.86 ммоль), **B-Кислоты-7** (1.55 г, 3.86 ммоль) и DIPEA (2.0 мл, 11.6 ммоль) в ДХМ (30 мл) и затем добавляют ДМФА (5 мл) с получением прозрачного р-ра. РС перемешивают при КТ в течение ночи. РС концентрируют и очищают с помощью ФХ (с элюированием посредством 0% - 100% EtOAc в гепт.) с получением *трет*-бутил (S)-3-(4-((R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (2.79 г, 100%). ЖХ-МС I: t_R = 1.12 мин; $[M+H]^+$ = 709.20.

Стадия 2: 4M HCl в диоксане (2.0 мл, 8.0 ммоль) добавляют к *трет*-бутил (S)-3-(4-((R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноату (2.79 г, 3.94 ммоль) в ДХМ (30 мл) и MeOH (5 мл). РС перемешивают при КТ в течение 48 ч. Смесь концентрируют с получением гидрохлорида *трет*-бутил (S)-3-(4-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (2.55 г, 100%) в виде желтого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.90 мин; $[M+H]^+$ = 609.35.

Стадия 3: HATU (128 мг, 0.33 ммоль) при КТ добавляют к р-ру гидрохлорида *трет*-бутил (S)-3-(4-((R)-2-амино-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (304 мг, 0.33 ммоль), **D1-1.1** (96 мг, 0.30 ммоль) и DIPEA (0.15 мл, 0.9 ммоль) в ДМФА (3 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 15 мин. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает *трет*-бутил

(S)-3-(4-((R)-2-(3-(бензилокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат (108 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.23 мин; $[M+H]^+$ = 900.76.

Стадия 4: 4М HCl в диоксане (0.06 мл, 0.24 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (S)-3-(4-((R)-2-(3-(бензилокси)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (108 мг, 0.12 ммоль) в МеОН (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 48 ч. РС концентрируют с получением гидрохлорида *трет*-бутил (S)-3-(4-((R)-2-((RS)-3-(бензилокси)-2-(метиламино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (101 мг, 100%) в виде белого твердого вещества, которое используют как таковое на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 1.05 мин; $[M+H]^+$ = 800.64.

Стадия 5: HATU (56.4 мг, 0.14 ммоль) при КТ добавляют к р-ру гидрохлорида *трет*-бутил (S)-3-(4-((R)-2-(3-(бензилокси)-2-(метиламино)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (100 мг, 0.12 ммоль), Boc-*N*-метил-L-лейцина (36.4 мг, 0.14 ммоль) и DIPEA (0.08 мл, 0.48 ммоль) в ДМФА (1.2 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 15 мин. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает *трет*-бутил (S)-3-(4-(((6S,9RS,12R)-12-бензил-9-((бензилокси)метил)-6-изобутил-2,2,5,8-тетраметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатридекан-13-ил)окси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноат (60 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС I: t_R = 1.38 мин; $[M+H]^+$ = 1027.94.

Стадия 6: ТФУ (0.6 мл, 7.83 ммоль) при КТ добавляют к р-ру *трет*-бутил (S)-3-(4-(((6S,9RS,12R)-12-бензил-9-((бензилокси)метил)-6-изобутил-2,2,5,8-тетраметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатридекан-13-ил)окси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (60.3 мг, 0.06 ммоль) в ДХМ (1 мл), и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрируют и упаривают совместно с ДХМ (2х) с получением (S)-3-(4-((R)-2-

(3-(бензилокси)-2-((S)-N,4-диметил-2-(метиламино)пентанамидо)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутановой кислоты (55 мг, 100%), которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС I: t_R = 0.64 мин; $[M+H]^+$ = 871.79.

Стадия 7: HATU (23 мг, 0.046 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (S)-3-(4-((R)-2-(3-(бензилокси)-2-((S)-*N*,4-диметил-2-(метиламино)пентанамидо)пропанамидо)-3-фенилпропокси)-2-метоксиникотинамидо)-4-((2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)-4-оксобутановой кислоты (51.1 мг, 0.06 ммоль) и DIPEA (50 мкл, 0.29 ммоль) в ДМФА (1 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает указанное в заголовке соединение (29.3 мг, 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС 036: t_R = 1.08 мин; $[M+H]^+$ = 853.34.

Общий метод: GM-8

Пример 725: (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-*N*-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1*H*-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

Стадия 1: HATU (1.86 г, 4.89 ммоль) при КТ добавляют к р-ру **C-7.1** (2.48 г, 4.65 ммоль), **B-1.13** (2.37 г, 4.65 ммоль) и DIPEA (2.4 мл, 14 ммоль) в MeCN (14.5 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. К РС добавляют воду (10 мл) и ДХМ (100 мл), и слои разделяют. Водн. слой экстрагируют ДХМ (2x 75 мл) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 15-45% EtOAc/гепт, R_f = 0.45 в EtOAc /гепт. 3:7) дает 2,2,2-трихлорэтил (R)-3-(((R)-1-((1-((бензилокси)карбонил)нафталин-2-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-4-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)пиперазин-1-карбоксилат (2.25 г, 52 %) в виде белой пены. ЖХ-МС B: t_R = 1.33 мин; $[M+H]^+$ = 927.11.

Стадия 2: Pd/C (129 мг, 0.121 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (дегазированному) 2,2,2-трихлорэтил (R)-3-(((R)-1-((1-((бензилокси)карбонил)нафталин-2-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-4-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)пиперазин-1-карбоксилата (2.24

г, 2.42 ммоль) в MeOH (20 мл). РС перемешивают при КТ в течение 18 ч в атм. H_2. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют с получением 2-((R)-2-((R)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-((2,2,2-трихлорэтокси)карбонил)пиперазин-2-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтойной кислоты (2.01 г, 100%) в виде белой пены, которую используют как таковую на следующей стадии. ЖХ-МС B: t_R = 1.21 мин; $[M+H]^+$ = 836.91.

Стадия 3: HATU (355 мг, 0.933 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2-((R)-2-((R)-1-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)-4-((2,2,2-трихлорэтокси)карбонил)пиперазин-2-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-1-нафтойной кислоты (600 мг, 0.718 ммоль), **A-1.8** (256 мг, 0.86 ммоль) и DIPEA (0.369 мл, 2.15 ммоль) в MeCN (6 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. К РС добавляют воду (8 мл) и ДХМ (80 мл), затем слои разделяют. Водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 75 мл) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (10 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 20% - 60% EtOAc в гепт, с R_f = 0.26 в EtOAc/гепт. 1:1) дает 2,2,2-трихлорэтил (R)-3-(((R)-1-((1-(((S)-4-(*трет*-бутокси)-1-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-1,4-диоксобутан-2-ил)карбамоил)нафталин-2-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-4-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)пиперазин-1-карбоксилат (512 мг, 64%) в виде белой пены. ЖХ-МС B: t_R = 1.30 мин; $[M+H]^+$ = 1116.18.

Стадия 4: ТФУ (1.73 мл, 22.4 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2,2,2-трихлорэтил (R)-3-(((R)-1-((1-(((S)-4-(*трет*-бутокси)-1-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)амино)-1,4-диоксобутан-2-ил)карбамоил)нафталин-2-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил)-4-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-L-лейцил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0.448 ммоль) в ДХМ (5 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрируют и упаривают совместно с ДХМ, после чего сушат в ВВ. ЖХ-МС B t_R=0.89 мин; $[M+H]^+$ = 960.02. Высушенный остаток вносят в MeCN (5 мл), затем добавляют DIPEA (0.384 мл, 2.24 ммоль) и HATU (256 мг, 0.672 ммоль), и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. К РС добавляют воду (10 мл) и ДХМ (100 мл), и слои разделяют. Водн. слой экстрагируют ДХМ (2х 75 мл) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 35% - 100% EtOAc в гепт, R_f= 0.28 в EtOAc/гепт. 7:3) дает 2,2,2-трихлорэтил

(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-18-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)карбамоил)-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксилат (293 мг, 69%) в виде белой пены. ЖХ-МС B: t_R = 1.13 мин; $[M+H]^+$ = 940.04.

Стадия 5: Цинковую пыль (176 мг, 2.69 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2,2,2-трихлорэтил (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-18-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)карбамоил)-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3*H*-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксилата (260 мг, 0.269 ммоль) и AcOH (0.339 мл, 5.92 ммоль) в ДХМ (5 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. К РС добавляют насыщ. р-р $NaHCO_3$ (10 мл) и ДХМ (50 мл), и слои разделяют. Водн. слой экстрагируют ДХМ (2x 25 мл) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (10 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, 104%) в виде белой пены. ЖХ-МС B: t_R = 0.80 мин; $[M+H]^+$ = 765.67.

Общий метод: GM-9

Пример 761: (8'R,14'S,18'S)-8'-бензил-14'-изобутил-2',12',15'-триметил-10',13',16',20'-тетраоксо-N-(2-(3-фенилизоксазол-5-ил)этил)-7',8',9',10',13',14',15',16',17',18',19',20'-додекагидро-12'*H*-спиро[циклопропан-1,11'-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-18'-карбоксамид

Стадия 1: Метил 6-((*R*)-2-(1-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклопропан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-2-метилбензо[d]оксазол-7-карбоксилат получают из **B-2.5** (302 мг, 0.65 ммоль) и **C-1.2** (221 мг, 0.65 ммоль) по аналогии с методикой, описанной для Примера 222, стадия 1. ЖХ-МС J: t_R = 2.30 мин; $[M+H]^+$ = 665.3.

Стадия 2: Р-р метил 6-((*R*)-2-(1-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-N,4-диметилпентанамидо)циклопропан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-2-метилбензо[d]оксазол-7-карбоксилата (315 мг, 0.47 ммоль) и 2M водн. р-ра NaOH (4.74 мл, 9.48 ммоль) в MeOH (10 мл) при КТ перемешивают в течение 16 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток распределяют между водой и EtOAc, и слои разделяют. Водн. фазу повторно

экстрагируют EtOAc (2x) и объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 6-((*R*)-2-(1-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклопропан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-2-метилбензо[d]оксазол-7-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС J: t_R = 1.82 мин; $[M+H]^+$ = 651.2.

Стадии 3&4: (8'R,14'S,18'S)-8'-бензил-N-(бут-3-ин-1-ил)-14'-изобутил-2',12',15'-триметил-10',13',16',20'-тетраоксо-7',8',9',10',13',14',15',16',17',18',19',20'-додекагидро-12'*H*-спиро[циклопропан-1,11'-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-18'-карбоксамид получают из 6-((*R*)-2-(1-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-*N*,4-диметилпентанамидо)циклопропан-1-карбоксамидо)-3-фенилпропокси)-2-метилбензо[d]оксазол-7-карбоновой кислоты и **A-1.33** по аналогии с последовательностью реакций, как описано для Примера 222, стадии 3-4. ЖХ-МС J: t_R = 1.97 мин; $[M+H]^+$ = 699.2.

Стадия 5: NCS (64 мг, 0.48 ммоль) при КТ добавляют к р-ру (*E*)-оксима бензальдегида (48 мг, 0.40 ммоль) в ДМФА (0.5 мл), и РС перемешивают в течение 16 ч. РС распределяют между водой и Et_2O и слои разделяют. Водн. фазу повторно экстрагируют Et_2O (2x) и объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром и сушат в потоке воздуха с получением (*Z*)-N-гидроксибензимидоилхлорида. **Примечание:** Соединение является нестабильным и его используют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 6: Смесь (8'R,14'S,18'S)-8'-бензил-N-(бут-3-ин-1-ил)-14'-изобутил-2',12',15'-триметил-10',13',16',20'-тетраоксо-7',8',9',10',13',14',15',16',17',18',19',20'-додекагидро-12'*H*-спиро[циклопропан-1,11'-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-18'-карбоксамида (45 мг, 0.06 ммоль), (*Z*)-N-гидроксибензимидоилхлорида (30 мг, 0.19 ммоль), CuI (0.2 мг, 1.29 мкмоль) и K_2CO_3 (36 мг, 0.26 ммоль) в ТГФ (1 мл) при КТ перемешивают в течение 48 ч. РС концентрируют в вакууме и повторно растворяют в ДМФА, после чего непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС H: t_R = 1.19 мин; $[M+H]^+$ = 818.8.

Пример 762: (8'R,14'S,18'S)-8'-бензил-14'-изобутил-N-(2-(3-изопропилизоксазол-5-ил)этил)-2',12',15'-триметил-10',13',16',20'-тетраоксо-

7',8',9',10',13',14',15',16',17',18',19',20'-додекагидро-12'H-спиро[циклопропан-1,11'-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-р][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-18'-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получают из (8'R,14'S,18'S)-8'-бензил-*N*-(бут-3-ин-1-ил)-14'-изобутил-2',12',15'-триметил-10',13',16',20'-тетраоксо-7',8',9',10',13',14',15',16',17',18',19',20'-додекагидро-12'*H*-спиро[циклопропан-1,11'-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-р][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-18'-карбоксамида (Прим. 761, стадии 1-4) и (*Z*)-*N*-гидроксиизобутиримидоил хлорида (полученного из оксима (*E*)-изобутиральдегида, см. Прим. 761, стадия 5) по аналогии с методикой, описанной для Прим. 761, стадия 6. ЖХ-МС H: t_R = 1.14 мин; $[M+H]^+$ = 784.6.

Пример 763: (3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-*N*-(2-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'*H*-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-с]хинолин]-3'-карбоксамид

Стадии 1-4: Бензил 3-((3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-с]хинолин]-3'-карбоксамидо)пропаноат получают из **B-1.14**, **C-1.2** и **A-1.34** по аналогии с последовательностью реакций, описанной для Прим. 222, стадии 1-4. ЖХ-МС J: t_R = 2.07 мин; $[M+H]^+$ = 805.4.

Стадия 5: 3-((3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-с]хинолин]-3'-карбоксамидо)пропановую кислоту получают из бензил 3-((3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-с]хинолин]-3'-карбоксамидо)пропаноата, следуя методике гидрирования, описанной для Прим. 222, стадия 2. ЖХ-МС J: t_R = 1.63 мин; $[M+H]^+$ = 715.3.

Стадия 6: Гидроксиламин.HCl (1.19 г, 17.1 ммоль) при КТ добавляют к р-ру бензилцианида (1.0 мл, 8.5 ммоль) в MeOH (20 мл) с последующим добавлением р-ра NaOH (0.68 г, 17.1 ммоль) в воде (5 мл), и РС перемешивают в

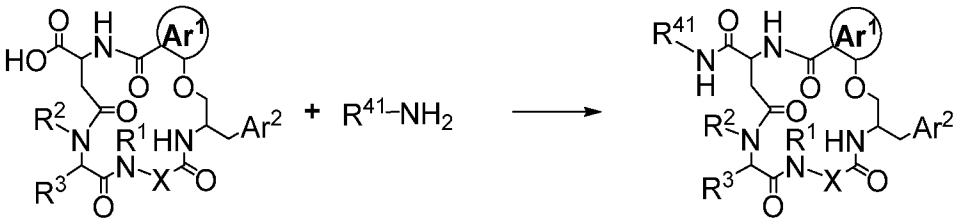
течение 16 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток упаривают совместно с PhMe (2x) с получением N'-гидрокси-2-фенилацетимидамида в виде бесцветного масла. **Примечание:** Используют непосредственно как таковое на следующей стадии.

Стадия 7: HATU (38 мг, 0.10 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 3-((3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамидо)пропановой кислоты (50 мг, 0.07 ммоль) и DIPEA (35 мкл, 0.20 ммоль) в NMP (1 мл), и РС перемешивают в течение 10 мин, после чего добавляют р-р N'-гидрокси-2-фенилацетимидамида (33 мг, 0.22 ммоль) в NMP (200 мкл) и перемешивание продолжают в течение 30 мин. РС затем нагревают до 80°C в течение 16 ч. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС H: t_R = 1.22 мин; $[M+H]^+$ = 829.8.

Пример 764: (3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-*N*-(2-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'*H*-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид

Стадия 1: 50% водн. р-р гидроксиламина (0.19 мл, 1.48 ммоль) при КТ добавляют к р-ру 2-циклопропилацетонитрила (100 мг, 1.23 ммоль) в EtOH (1.5 мл), и РС нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч. РС концентрируют в вакууме и остаток упаривают совместно с PhMe (2x) с получением 2-циклопропил-N'-гидроксиацетимидамида в виде бесцветного масла. **Примечание:** Используют непосредственно как таковое на следующей стадии.

Стадии 2-7: Указанное в заголовке соединение получают из 3-((3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'*H*-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамидо)пропановой кислоты (Прим. 763, стадии 1-5) и 2-циклопропил-*N*'-гидроксиацетимидамида по аналогии с методикой, описанной для Прим. 763, стадия 7. ЖХ-МС H: t_R = 1.17 мин; $[M+H]^+$ = 793.7.



MC-COOH (SM-A) **AM** (SM-B) **Прим.**

GM-1

В Таблице МС-1 ниже перечислены соединения общей формулы (I), которые получены из соответствующих им структурных блоков **MC-COOH** (SM-A) и **амина** (SM-B), как описано выше в Общем методе 1 (**GM-1**). В следующих ниже таблицах * обозначает выделенное в ходе синтеза соединение примера, чаще всего отделяемое посредством очистки с помощью преп. ВЭЖХ на последней стадии синтеза в виде минорного эпимера вследствие эпимеризации хирального центра. В некоторых случаях энантиомерно или диастереомерно чистый(-е) структурный(-е) блок(-и) претерпевают эпимеризацию во время синтеза и соединение примера выделяют в виде смеси эпимеров.

Таблица МС-1 (GM-1)

Прим.	**SM-A** **MC-COOH**	**SM-B** **AM**	**t_R [мин]** **Метод ЖХ-МС**	**Данные МС m/z** **$[M+H]^+$**
1	MC-COOH-8	AM-1.1	1.14 (I)	828.23
2	MC-COOH-9	AM-1.1	1.23 (D)	854.37
3	MC-COOH-2	AM-2.1	1.00 (I)	786.23
4	MC-COOH-2	AM-2.2	0.99 (I)	770.2
5	MC-COOH-10	AM-1.1	1.12 (D)	848.27
6	MC-COOH-11	AM-1.1	1.14 (D)	892.29
7	MC-COOH-12	AM-1.1	1.00 (B)	770.46
8	MC-COOH-2	AM-2.3	0.98 (D)	801.37
9	MC-COOH-13	AM-1.1	1.13 (B)	868.35
10	MC-COOH-14	AM-1.1	1.19 (B)	896.38
11	MC-COOH-15	AM-2.1	1.27 (I)	852.27
12	MC-COOH-15	AM-3.1	1.24 (I)	868.28
13	MC-COOH-15	AM-1.2	1.20 / 1.22 (I)	838.25

Прим.	SM-A MC-COOH	SM-B AM	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
14	MC-COOH-15	AM-2.2	1.26 (I)	836.24
15	MC-COOH-15	AM-2.5	1.24 (I)	838.25
16	MC-COOH-15	AM-1.3	1.21 / 1.22 (I)	837.22
17	MC-COOH-3	AM-1.4	1.06 (I)	794.64
18	MC-COOH-15	AM-1.42	1.11 (I)	798.49
19	MC-COOH-15	AM-1.43	1.09 (I)	798.5
20	MC-COOH-15	AM-1.44	1.09 (I)	798.47
21	MC-COOH-15	AM-1.45	1.19 (I)	800.56
22	MC-COOH-15	AM-1.46	1.14 (I)	794.56
23	MC-COOH-3	AM-1.47	0.97 (I)	785.28
24	MC-COOH-3	AM-1.48	0.97 (I)	785.28
25	MC-COOH-3	AM-1.5	1.04 (I)	794.32
26	MC-COOH-3	AM-1.57	1.07 (I)	830.22
27	MC-COOH-3	AM-1.6	1.06 (I)	764.32
28	MC-COOH-3	AM-2.8	1.04 (I)	831.34
29	MC-COOH-3	AM-1.49	1.05 (I)	811.63
30	MC-COOH-3	AM-1.50	1.05 (I)	805.67
31	MC-COOH-3	AM-2.7	1.06 (I)	831.68
32	MC-COOH-4	AM-1.51	1.09 (I)	820.61
33	MC-COOH-4	AM-1.52	1.08 (I)	808.38
34	MC-COOH-4	AM-1.53	1.07 (I)	808.38
35	MC-COOH-4	AM-11.1	1.06 (I)	850.42
36	MC-COOH-4	AM-12.1	1.16 (I)	868.42
37	MC-COOH-4	AM-12.2	1.11 (I)	854.38
38	MC-COOH-4	AM-1.50	1.06 (B)	803.39
39	MC-COOH-4	AM-2.6	1.04 (I)	820.39
40	MC-COOH-4	AM-1.54	1.03 (I)	787.41
41	MC-COOH-4	AM-2.8	1.07 (I)	829.31
42	MC-COOH-4	AM-2.5	1.06 (I)	804.39
43	MC-COOH-4	AM-1.55	0.99 (I)	781.29
44	MC-COOH-4	AM-1.25	1.00 (B)	782.26

Прим.	SM-A MC-COOH	SM-B AM	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
45	MC-COOH-4	AM-1.26	1.02 (B)	794.43
46	MC-COOH-5	AM-1.56	1.01 (I)	812.24
47	MC-COOH-5	AM-1.10	1.1 (I)	791.27
48	MC-COOH-5	AM-1.11	1.18 (I)	819.32
49	MC-COOH-5	AM-1.12	1.08 (I)	841.18
50	MC-COOH-5	AM-1.13	1.01 (I)	781.16
51	MC-COOH-5	AM-1.14	1.06 (I)	797.12
52	MC-COOH-5	AM-1.15	1.07 (I)	841.14
53	MC-COOH-5	AM-2.6	0.96 (I)	821.25
54	MC-COOH-5	AM-2.5	0.98 (I)	805.26
55	MC-COOH-5	AM-2.7	0.99 (I)	830.17
56	MC-COOH-5	AM-2.8	0.98 (I)	830.16
57	MC-COOH-5	AM-1.7	0.99 (I)	823.32
58	MC-COOH-5	AM-1.6	1.01 (I)	763.28
59	MC-COOH-5	AM-4.1	1.01 (I)	811.26
60	MC-COOH-5	AM-1.8	1.05 (I)	777.28
61	MC-COOH-5	AM-1.16	1.09 (I)	791.3
62	MC-COOH-5	AM-1.9	1.05 (I)	777.28
63	MC-COOH-5	AM-1.17	1.1 (I)	791.3
64	MC-COOH-5	AM-1.18	1.05 (I)	777.28
65	MC-COOH-5	AM-1.19	1.00 (I)	823.29
66	MC-COOH-5	AM-1.20	1.01 (I)	781.17
67	MC-COOH-5	AM-1.21	1.02 (I)	781.16
68	MC-COOH-5	AM-1.22	1.03 (I)	799.25
69	MC-COOH-5	AM-1.23	1.01 (I)	831.25
70	MC-COOH-4	AM-5.1	1.03 (I)	781.51
71	MC-COOH-1	AM-1.7	1.08 (I)	821.36
72	MC-COOH-1	AM-1.22	1.12 (I)	797.15
73	MC-COOH-1	AM-6.1	1.15 (I)	815.31
74	MC-COOH-1	AM-4.3	1.14 (I)	827.3
75	MC-COOH-1	AM-4.4	1.13 (I)	797.18

Прим.	SM-A MC-COOH	SM-B AM	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
76	MC-COOH-1	AM-1.23	1.1 (I)	829.23
77	MC-COOH-1	AM-1.6	1.11 (I)	761.3
78	MC-COOH-1	AM-1.24	0.95 (I)	767.29
79	MC-COOH-1	AM-1.25	1.00 (I)	781.22
80	MC-COOH-1	AM-1.26	1.02 (I)	793.34
81	MC-COOH-1	AM-1.19	1.09 (I)	821.41
82	MC-COOH-1	AM-1.27	0.99 (I)	766.04
83	MC-COOH-1	AM-1.28	0.92 (I)	765.21
84	MC-COOH-1	AM-1.5	1.09 (I)	791.31
85	MC-COOH-1	AM-1.29	1.1 (I)	809.37
86	MC-COOH-1	AM-7.2	1.14 (B)	857.37
87	MC-COOH-1	AM-7.3	1.14 (B)	913.34
88	MC-COOH-1	AM-8.1	1.02 (B)	912.5
89	MC-COOH-1	AM-1.30	1.17 (I)	808.81
90*	MC-COOH-1	AM-1.30	1.12 (I)	808.75
91	MC-COOH-1	AM-2.17	1.09 (I)	809.26
92	MC-COOH-1	AM-2.18	1.15 (I)	793.22
93	MC-COOH-1	AM-9.1	1.03 (I)	858.29
94	MC-COOH-1	AM-2.20	1.13 (I)	797.06
95	MC-COOH-1	AM-2.19	1.14 (I)	805.28
96	MC-COOH-1	AM-1.9	1.15 (I)	775.22
97	MC-COOH-1	AM-2.16	1.12 (I)	797.15
98	MC-COOH-1	AM-1.31	0.99 (I)	765.98
99	MC-COOH-1	AM-4.2	1.22 (I)	875.17
100	MC-COOH-1	AM-2.15	1.08 (I)	809.23
101	MC-COOH-16	AM-3.1	0.99 (I)	785.90
102	MC-COOH-1	AM-2.14	1.17 (I)	811.24
103	MC-COOH-1	AM-1.32	0.98 (I)	768.14
104	MC-COOH-1	AM-2.13	1.16 (I)	793.25
105	MC-COOH-1	AM-1.33	1.04 (I)	792.25
106	MC-COOH-5	AM-1.33	0.97 (I)	794.61

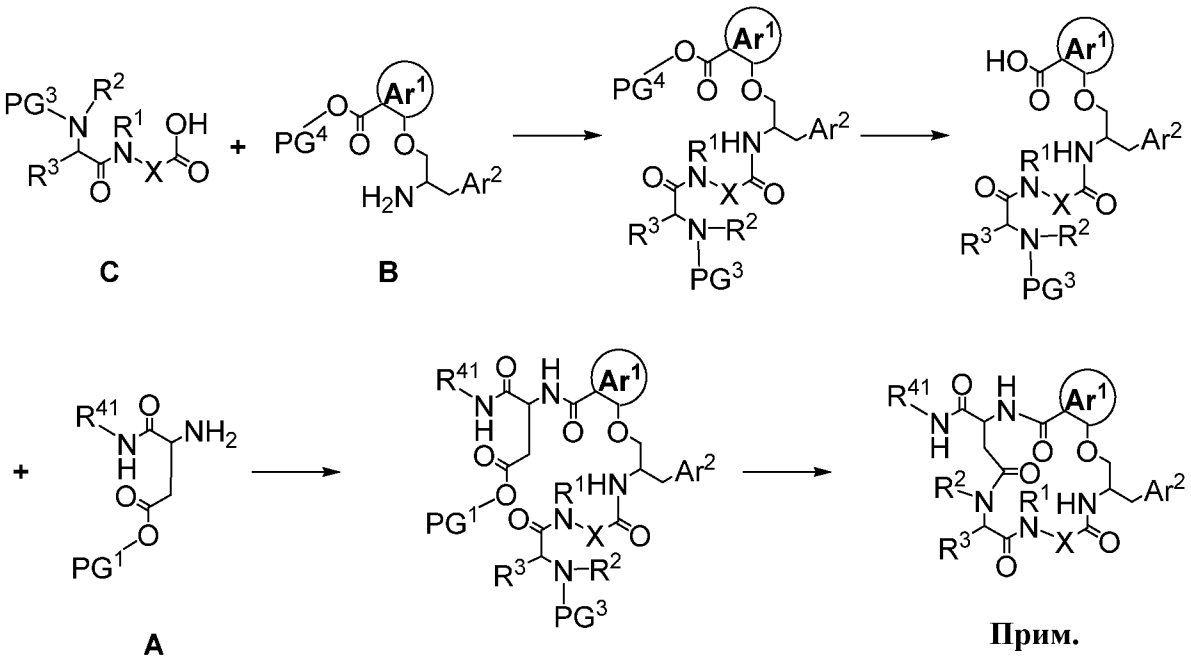
Прим.	SM-A MC-COOH	SM-B AM	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
107	MC-COOH-5	AM-1.30	1.06 (I)	810.62
108	MC-COOH-7	AM-1.6	1.08 (I)	747.6
109	MC-COOH-7	AM-1.7	1.05 (I)	807.65
110	MC-COOH-7	AM-1.22	1.09 (I)	783.58
111	MC-COOH-7	AM-1.5	1.05 (I)	777.59
112	MC-COOH-7	AM-1.9	1.12 (I)	761.6
113	MC-COOH-7	AM-4.4	1.10 (I)	783.56
114	MC-COOH-7	AM-1.25	0.96 (I)	767.59
115	MC-COOH-7	AM-1.26	0.98 (I)	779.59
116	MC-COOH-7	AM-1.29	1.07 (I)	795.63
117	MC-COOH-7	AM-1.31	0.96 (I)	752.55
118	MC-COOH-7	AM-1.33	1.01 (I)	778.63
119	MC-COOH-7	AM-1.30	1.10 (I)	794.66
120	MC-COOH-7	AM-1.34	1.10 (I)	783.58
121	MC-COOH-7	AM-1.35	0.99 (I)	779.62
122	MC-COOH-1	AM-2.12	1.05 (I)	839.3
123	MC-COOH-1	AM-2.11	1.03 (I)	839.29
124	MC-COOH-1	AM-2.10	0.97 (I)	791.27
125	MC-COOH-1	AM-2.9	1.10 (I)	842.32
126	MC-COOH-1	AM-1.34	1.16 (I)	797.48
127	MC-COOH-1	AM-1.35	1.06 (I)	793.51
128	MC-COOH-1	AM-1.36	1.10 (I)	807.56
129	MC-COOH-1	AM-1.37	1.00 (I)	779.55
130	MC-COOH-5	AM-7.1	1.01 (I)	861.95
131	MC-COOH-6	AM-1.4	1.09 (I)	795.52
132	MC-COOH-6	AM-1.22	1.11 (I)	801.5
133	MC-COOH-6	AM-10.1	1.03 (I)	843.54
134	MC-COOH-6	AM-10.2	1.02 (I)	843.54
135	MC-COOH-6	AM-2.7	1.09 (I)	832.56
136	MC-COOH-6	AM-2.8	1.08 (I)	832.54
137	MC-COOH-6	AM-2.12	1.05 (I)	843.55

Прим.	SM-A MC-COOH	SM-B AM	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
138	MC-COOH-6	AM-2.11	1.03 (I)	843.56
139	MC-COOH-6	AM-2.10	0.96 (I)	795.57
140	MC-COOH-6	AM-1.35	1.02 (I)	797.37
141	MC-COOH-6	AM-1.31	0.98 (I)	770.52
142	MC-COOH-6	AM-1.33	1.03 (I)	796.55
143	MC-COOH-6	AM-1.28	0.91 (I)	769.53
144	MC-COOH-6	AM-1.26	1.00 (I)	797.41
145	MC-COOH-7	AM-1.38	1.10 (I)	783.54
146	MC-COOH-6	AM-1.39	0.95 (I)	771.46
147	MC-COOH-6	AM-1.40	1.00 (B)	770.08
148	MC-COOH-2	AM-2.4	1.00 (I)	786.58
149	MC-COOH-15	AM-2.6	1.22 (I)	854.25
150	MC-COOH-15	AM-1.57	1.27 (I)	862.14
151	MC-COOH-16	AM-1.19	0.99 (I)	774.16
152	MC-COOH-2	AM-1.73	0.96 (I)	772.18
153	MC-COOH-16	AM-1.5	1.15 (H)	744.7
154	MC-COOH-17	AM-1.1	1.03 (B)	856.32
155	MC-COOH-18	AM-1.1	1.25 (H)	872.7
156	MC-COOH-19	AM-1.1	1.21 (H)	860.9
157	MC-COOH-15	AM-1.59	1.33 (I)	832.92
158	MC-COOH-15	AM-1.74	1.19 (I)	827.34
159	MC-COOH-22	AM-1.1	1.05 (B)	858.41
160	MC-COOH-23	AM-1.1	1.07 (B)	858.42
161	MC-COOH-2	AM-2.21	1.23 (H)	800.8
162	MC-COOH-20	AM-1.1	1.32 (H)	848.8
163	MC-COOH-21	AM-1.1	1.33 (H)	848.8
164	MC-COOH-20	AM-1.4	1.33 (H)	834.8
165	MC-COOH-21	AM-1.4	1.36 (H)	834.8
166	MC-COOH-6	AM-1.80	1.26 (H)	851.7
167	MC-COOH-6	AM-1.78	1.12 (H)	843.7
168	MC-COOH-6	AM-1.76	1.21 (H)	790.7

Прим.	SM-A MC-COOH	SM-B AM	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
169	MC-COOH-6	AM-1.77	1.34 (H)	833.7
170	MC-COOH-6	AM-1.79	1.20 (H)	850.7
171	MC-COOH-25	AM-1.83	1.27 (H)	813.7
172	MC-COOH-6	AM-15.1	1.16 (H)	795.6
173	MC-COOH-6	AM-1.81	1.17 (H)	833.5
174	MC-COOH-6	AM-14.1	1.13 (H)	827.7
175	MC-COOH-7	AM-1.82	1.26 (H)	813.7
176	MC-COOH-24	AM-2.10	1.08 (H)	771.8
177	MC-COOH-24	AM-1.84	1.24 (H)	800.6
178	MC-COOH-24	AM-1.85	1.22 (H)	801.6
179	MC-COOH-24	AM-15.1	1.14 (H)	771.7
180	MC-COOH-24	AM-1.4	1.20 (H)	771.7
181	MC-COOH-24	AM-2.12	1.17 (H)	819.7
182	MC-COOH-24	AM-1.23	1.23 (H)	809.7
183	MC-COOH-24	AM-1.6	1.22 (H)	741.7
184	MC-COOH-24	AM-1.12	1.30 (H)	819.6
185	MC-COOH-24	AM-1.5	1.20 (H)	771.7
186	MC-COOH-24	AM-1.9	1.26 (H)	755.7
187	MC-COOH-24	AM-2.23	1.11 (H)	772.6
188	MC-COOH-6	AM-16.1	1.07 (H)	785.6
189	MC-COOH-24	AM-17.1	1.23 (H)	765.6
190	MC-COOH-24	AM-1.49	1.19 (H)	788.7
191	MC-COOH-24	AM-5.3	1.16 (H)	782.7
192	MC-COOH-2	AM-1.8	1.20 (H)	744.7
193	MC-COOH-2	AM-1.5	1.13 (H)	760.7
194	MC-COOH-2	AM-1.58	1.19 (H)	774.7
195	MC-COOH-2	AM-1.4	1.14 (H)	760.7
196	MC-COOH-2	AM-1.13	1.16 (H)	748.6
197	MC-COOH-2	AM-1.60	0.94 (H)	773.8
198	MC-COOH-15	AM-1.1	1.42 (H)	840.7
199	MC-COOH-15	AM-1.4	1.44 (H)	826.8

Прим.	SM-A MC-COOH	SM-B AM	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
200	MC-COOH-15	AM-3.2	1.45 (H)	829.7
201	MC-COOH-15	AM-1.58	1.48 (H)	840.7
202	MC-COOH-15	AM-1.8	1.50 (H)	810.7
203	MC-COOH-15	AM-1.60	1.24 (H)	839.7
204	MC-COOH-15	AM-1.13	1.46 (H)	814.7
205	MC-COOH-15	AM-1.7	1.44 (H)	856.8
206	MC-COOH-15	AM-1.61	1.44 (H)	802.7
207	MC-COOH-15	AM-1.62	1.18 (H)	827.7
208	MC-COOH-15	AM-1.63	1.40 (H)	786.6
209	MC-COOH-15	AM-1.66	1.35 (H)	814.8
210	MC-COOH-15	AM-1.65	1.33 (H)	764.6
211	MC-COOH-15	AM-1.6	1.45 (H)	796.7
212	MC-COOH-15	AM-1.64	1.42 (H)	804.7
213	MC-COOH-15	AM-1.67	1.46 (H)	854.8
214	MC-COOH-15	AM-1.40	1.34 (H)	801.8
215	MC-COOH-15	AM-1.10	1.53 (H)	824.8
216	MC-COOH-15	AM-1.68	1.38 (H)	792.8
217	MC-COOH-15	AM-1.69	1.43 (H)	862.8
218	MC-COOH-15	AM-1.71	1.24 (H)	841.8
219	MC-COOH-15	AM-1.5	1.44 (H)	826.8
220	MC-COOH-15	AM-1.70	1.42 (H)	827.7
221	MC-COOH-5	AM-1.84	1.18 (H)	822.6
765	MC-COOH-27	AM-20.1	1.07 (H)	754.4
766	MC-COOH-26	AM-20.1	1.19 (H)	794.5
767	MC-COOH-24	AM-20.1	1.14 (H)	780.4
830	MC-COOH-6	AM-1.94	0.99 (H)	813.4
831	MC-COOH-24	AM-1.89	1.17 (H)	809.4
832	MC-COOH-24	AM-1.91	1.08 (H)	782.4
833	MC-COOH-24	AM-16.2	1.05 (H)	773.4
834	MC-COOH-26	AM-19.3	1.11 (H)	784.4
835	MC-COOH-26	AM-16.2	1.09 (H)	787.4

Прим.	SM-A MC-COOH	SM-B AM	t_R [мин] Метод ЖХ-МС	Данные МС m/z $[M+H]^+$
836	MC-COOH-26	AM-19.2	1.08 (H)	771.4
837	MC-COOH-28	AM-19.1	1.15 (H)	947.4
838	MC-COOH-30	AM-16.2	1.15 (H)	847.4
839	MC-COOH-30	AM-13.1	1.13 (H)	836.4
840	MC-COOH-28	AM-1.91	1.16 (H)	957.4
841	MC-COOH-30	AM-1.35	1.17 (H)	847.4
842	MC-COOH-28	AM-1.88	1.11 (H)	932.4
843	MC-COOH-28	AM-1.95	1.14 (H)	947.4
844	MC-COOH-28	AM-1.93	0.98 (H)	958.4
845	MC-COOH-28	AM-1.65	1.09 (H)	884.4
846	MC-COOH-28	AM-1.92	1.21 (H)	938.4
847	MC-COOH-28	AM-1.62	0.96 (H)	947.4
848	MC-COOH-29	AM-1.88	1.18 (H)	881.4
849	MC-COOH-29	AM-1.35	1.20 (H)	897.4
850	MC-COOH-24	AM-1.45	1.06 (H)	745.4



GM-2

В Таблице МС-2 ниже перечислены соединения общей формулы (I), которые получают из соответствующих структурных блоков A, B и C по аналогии с соответствующим Общим методом 2 (**GM-2**) (см. Прим. 222).

Таблица МС-2 (GM-2)

Прим.	**A**	**B**	**C**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС H**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
223	A-1.14	B-1.16	C-1.1	1.13	758.6
224	A-1.1	B-1.16	C-1.1	1.15	744.7
225	A-1.12	B-1.16	C-1.1	1.21	758.7
226	A-1.6	B-1.16	C-1.1	1.11	772.5
227	A-1.25	B-1.16	C-1.1	1.27	742.6
228	A-1.14	B-2.13	C-1.1	1.14	744.5
229	A-1.14	B-1.3	C-1.1	1.17	728.6
230	A-1.1	B-1.3	C-1.1	1.20	714.7
231	A-1.1	B-2.13	C-1.1	1.17	730.7
232	A-1.1	B-1.22	C-1.1	1.16	730.7
233	A-1.1	B-1.4	C-1.1	1.19	714.7
234	A-1.14	B-1.9	C-1.1	1.16	732.5
235	A-1.14	B-1.2	C-1.1	1.15	728.5
236	A-1.14	B-1.12	C-1.1	1.22	764.7
237	A-1.1	B-1.8	C-1.1	1.22	732.7 $[M-H]^-$
238	A-1.1	B-1.12	C-1.1	1.25	750.6
239	A-1.25	B-1.5	C-1.1	1.24	728.6
240	A-1.1	B-2.4	C-1.1	1.13	706.6
241	A-1.1	B-2.3	C-1.1	1.13	721.6
242	A-1.14	B-5.1	C-10.19	1.42	843.8
243	A-1.1	B-5.1	C-10.19	1.45	829.7
244	A-1.23	B-5.1	C-10.19	1.44	832.9
245	A-1.2	B-2.13	C-1.1	1.21	756.7
246	A-1.14	B-1.2	C-10.19	1.46	824.7
247	A-1.1	B-1.2	C-10.19	1.49	810.7
248	A-1.14	B-2.13	C-10.19	1.44	840.8
249	A-1.1	B-2.13	C-10.19	1.47	826.8

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
250	A-1.14	B-1.12	C-10.19	1.51	860.7
251	A-1.1	B-1.12	C-10.19	1.53	846.7
252	A-1.25	B-3.1	C-1.1	1.04	699.5
253	A-1.14	B-1.8	C-10.19	1.49	844.6
254	A-1.1	B-1.8	C-10.19	1.51	828.8 $[M-H]^-$
255	A-1.14	B-1.1	C-10.19	1.42	870.7
256	A-1.1	B-1.1	C-10.19	1.44	856.9
257	A-1.14	B-1.5	C-10.23	1.24	784.6
258	A-1.1	B-1.5	C-10.23	1.26	770.7
259	A-1.4	B-1.5	C-2.1	1.22	820.5
260	A-1.5	B-1.5	C-2.1	1.22	812.7
261	A-1.2	B-3.1	C-10.19	1.31	823.7
262	A-1.3	B-3.1	C-10.19	1.26	809.7
263	A-1.14	B-1.5	C-10.24	1.28	798.8
264	A-1.1	B-1.5	C-10.24	1.29	784.8
265	A-1.14	B-3.2	C-10.19	1.36	811.7
266	A-1.1	B-3.2	C-10.19	1.39	797.7
267	A-1.14	B-1.13	C-10.19	1.49	860.7
268	A-1.1	B-1.13	C-10.19	1.51	846.7
269	A-1.14	B-1.13	C-1.1	1.20	764.7
270	A-1.14	B-1.10	C-10.19	1.16	825.8
271	A-1.1	B-1.10	C-10.19	1.18	811.7
272	A-1.14	B-1.1	C-10.24	1.27	828.7
273	A-1.1	B-1.1	C-10.24	1.30	814.6
274	A-1.14	B-1.5	C-10.26	1.38	838.7
275	A-1.2	B-1.1	C-10.19	1.47	882.9
276	A-1.3	B-1.1	C-10.19	1.44	868.8
277	A-1.1	B-2.1	C-1.1	1.14	718.6
278	A-1.14	B-2.1	C-1.1	1.11	732.6
279	A-1.14	B-2.2	C-1.1	1.15	746.7 $[M-H]^-$
280	A-1.1	B-1.17	C-2.2	1.30	784.6

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
281	A-1.14	B-1.18	C-10.19	1.37	841.7
282	A-1.1	B-1.18	C-10.19	1.39	827.8
283	A-1.6	B-1.17	C-2.2	1.27	812.8
284	A-1.14	B-1.13	C-10.2	1.37	874.8
285	A-1.14	B-1.13	C-10.4	1.42	888.8
286	A-1.14	B-1.13	C-10.1	1.39	874.8
287	A-1.14	B-1.13	C-10.3	1.44	888.8
288	A-1.14	B-1.13	C-10.14	1.38	888.8
289	A-1.14	B-1.13	C-10.15	1.43	902.8
290	A-1.14	B-1.13	C-10.16	1.54	886.8
291	A-1.14	B-1.13	C-10.17	1.58	900.9
292	A-1.14	B-1.13	C-10.18	1.50	872.7
293	A-1.1	B-1.13	C-10.2	1.40	860.7
294	A-1.1	B-1.13	C-10.4	1.45	874.7
295	A-1.1	B-1.13	C-10.1	1.42	860.7
296	A-1.1	B-1.13	C-10.3	1.47	874.7
297	A-1.1	B-1.13	C-4.10	1.35	848.7
298	A-1.1	B-1.13	C-10.14	1.41	874.8
299	A-1.1	B-1.13	C-10.15	1.46	888.9
300	A-1.1	B-1.13	C-10.16	1.57	872.8
301	A-1.1	B-1.13	C-10.17	1.60	886.9
302	A-1.1	B-1.13	C-10.18	1.53	858.7
303	A-1.1	B-1.13	C-10.19	1.51	846.8
304	A-1.14	B-1.5	C-4.10	1.24	842.7
305	A-1.14	B-1.5	C-10.20	1.26	828.7
306	A-1.14	B-1.5	C-10.21	1.24	828.6
307	A-1.14	B-1.5	C-10.1	1.32	854.8
308	A-1.14	B-1.5	C-10.2	1.30	854.8
309	A-1.14	B-1.5	C-10.4	1.35	868.7
310	A-1.1	B-1.5	C-4.10	1.27	828.7
311	A-1.1	B-1.5	C-10.20	1.28	814.7

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
312	A-1.1	B-1.5	C-10.21	1.26	814.7
313	A-1.1	B-1.5	C-10.1	1.35	840.7
314	A-1.1	B-1.5	C-10.4	1.38	854.7
315	A-1.1	B-1.14	C-10.19	1.43	847.8
316	A-1.23	B-1.14	C-10.19	1.43	850.8
317	A-1.1	B-4.1	C-1.1	1.23	784.6
318	A-1.14	B-1.14	C-1.1	1.10	765.5
319	A-1.1	B-1.14	C-1.1	1.12	751.6
320	A-1.23	B-1.14	C-1.1	1.12	754.6
321	A-1.14	B-4.2	C-1.1	1.09	758.6
322	A-1.14	B-4.3	C-1.1	1.09	760.5
323	A-1.1	B-4.2	C-1.1	1.12	744.6
324	A-1.1	B-4.3	C-1.1	1.11	746.6
325	A-1.15	B-1.13	C-2.1	1.25	822.7
326	A-1.14	B-1.13	C-2.1	1.23	806.7
327	A-1.16	B-1.13	C-2.1	1.21	803.7
328	A-1.15	B-2.7	C-2.2	1.04	824.8
329	A-1.14	B-2.7	C-2.2	1.01	808.6
330	A-1.14	B-1.13	C-4.4	1.26	874.7
331	A-1.14	B-1.13	C-4.5	1.38	888.8
332	A-1.14	B-1.13	C-4.6	1.27	848.8
333	A-1.14	B-1.13	C-4.7	1.27	862.7
334	A-1.14	B-1.13	C-4.8	1.29	932.8
335	A-1.14	B-1.13	C-4.2	1.35	850.7
336	A-1.14	B-1.13	C-4.11	1.29	862.7
337	A-1.14	B-1.13	C-10.5	1.33	860.6
338	A-1.14	B-1.13	C-10.6	1.35	860.7
339	A-1.14	B-1.13	C-4.12	1.38	842.8
340	A-1.14	B-1.13	C-10.7	1.29	846.8
341	A-1.14	B-1.13	C-10.26	1.45	858.8
342	A-1.1	B-2.6	C-2.8	1.19	781.6

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
343	A-1.1	B-2.6	C-2.2	1.22	781.7
344	A-1.8	B-1.14	C-10.19	1.32	822.7
345	A-1.14	B-4.2	C-10.19	1.41	854.7
346	A-1.1	B-4.2	C-10.19	1.43	840.7
347	A-1.23	B-4.2	C-10.19	1.43	843.7
348	A-1.1	B-2.7	C-3.7	0.96	835.8
349	A-1.14	B-1.20	C-1.1	1.12	783.5
350	A-1.1	B-1.20	C-1.1	1.14	769.6
351	A-1.1	B-2.15	C-2.2	1.22	795.6
352	A-1.1	B-2.5	C-3.3	0.78	838.8
353	A-1.1	B-2.7	C-3.3	0.68	837.7
354	A-1.1	B-1.13	C-6.3	0.97	849.7
355	A-1.1	B-1.13	C-3.5	0.97	845.7
356	A-1.1	B-1.13	C-3.7	1.246	831.8
357*	A-1.1	B-1.13	C-3.7	1.17	831.7
358	A-1.14	B-1.13	C-10.8	1.29	860.8
359	A-1.14	B-1.13	C-10.9	1.28	860.7
360	A-1.14	B-1.13	C-10.10	1.34	874.8
361	A-1.14	B-1.13	C-10.11	1.34	874.8
362	A-1.14	B-1.13	C-10.12	1.33	862.8
363	A-1.14	B-1.13	C-10.13	1.33	862.8
364	A-1.1	B-2.7	C-3.4	0.82	851.7
365	A-1.1	B-1.14	C-2.2	1.27	791.8
366	A-1.1	B-1.14	C-2.8	1.24	791.7
367	A-1.8	B-1.14	C-2.2	1.15	766.6
368	A-1.15	B-2.15	C-2.2	1.22	825.7
369	A-1.1	B-1.13	C-7.1	1.44	965.7
370	A-1.11	B-1.13	C-2.1	1.23	809.6
371	A-1.10	B-1.13	C-2.1	1.29	828.7
372	A-1.1	B-1.14	C-3.4	0.97	848.7
373*	A-1.1	B-1.14	C-3.4	0.95	848.7

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
374	A-1.1	B-1.14	C-3.3	0.84	834.6
375	A-1.8	B-1.14	C-3.3	0.74	809.7
376	A-1.1	B-1.13	C-1.3	1.34	788.6
377	A-1.15	B-2.9	C-2.2	0.94	838.8
378	A-1.9	B-1.13	C-2.1	1.16 Метод I	842.52
379	A-1.14	B-2.5	C-10.19	1.38	865.8
380	A-1.1	B-2.5	C-10.19	1.41	851.7
381	A-1.23	B-2.5	C-10.19	1.41	854.7
382	A-1.14	B-1.20	C-10.19	1.42	879.8
383	A-1.1	B-1.20	C-10.19	1.44	865.7
384	A-1.23	B-1.20	C-10.19	1.44	868.8
385	A-1.1	B-1.13	C-1.2	1.30	776.6
386	A-1.1	B-1.13	C-2.7	1.31	762.6
387	A-1.7	B-1.13	C-2.1	1.26	829.8
388*	A-1.1	B-1.14	C-3.7	1.14	832.7
389	A-1.1	B-1.14	C-3.7	1.13	832.7
390*	A-1.1	B-1.14	C-3.5	0.93	846.8
391	A-1.1	B-1.14	C-3.5	0.89	846.7
392*	A-1.14	B-1.14	C-3.7	1.13	846.8
393	A-1.14	B-1.14	C-3.7	1.13	846.8
394*	A-1.14	B-1.14	C-3.5	0.91	860.8
395	A-1.14	B-1.14	C-3.5	0.88	860.8
396	A-1.1	B-1.13	C-6.4	1.34	834.8
397	A-1.12	B-1.13	C-2.1	1.31	806.8
398	A-1.10	B-1.14	C-3.7	1.20	868.8
399*	A-1.10	B-1.14	C-3.7	1.18	868.7
400	A-1.12	B-1.14	C-3.7	1.22	846.8
401*	A-1.12	B-1.14	C-3.7	1.20	846.8
402	A-1.8	B-1.14	C-3.7	1.01	805.8 $[M-H]^-$
403*	A-1.8	B-1.14	C-3.7	1.03	807.7
404	A-1.11	B-1.14	C-3.7	1.14	849.8

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
405*	A-1.11	B-1.14	C-3.7	1.16	849.8
406	A-1.1	B-2.8	C-2.2	1.27	795.8
407	A-1.1	B-2.8	C-2.1	1.13	797.6
408	A-1.14	B-4.4	C-1.1	1.20	794.6
409	A-1.1	B-4.4	C-1.1	1.22	780.6
410	A-1.8	B-2.5	C-10.19	1.230	826.8
411	A-1.8	B-1.20	C-10.19	1.34	840.8
412	A-1.1	B-1.14	C-2.1	1.16	793.6
413*	A-1.1	B-1.14	C-2.1	1.16	793.6
414	A-1.10	B-1.14	C-6.3	0.94	886.7
415	A-1.11	B-1.14	C-6.3	0.87	867.7
416	A-1.1	B-1.13	C-6.2	0.90	835.6
417	A-1.1	B-2.5	C-3.7	1.09	836.6
418	A-1.12	B-2.5	C-3.7	1.15	850.7
419	A-1.10	B-2.5	C-3.7	1.14	872.7
420	A-1.11	B-2.5	C-3.7	1.07	853.6
421	A-1.6	B-2.5	C-3.7	1.07	864.8
422	A-1.26	B-2.5	C-10.19	1.46	885.8
423	A-1.1	B-6.2	C-2.2	1.25	794.6
424	A-1.1	B-6.2	C-2.1	1.13	796.7
425	A-1.1	B-2.5	C-3.6	0.81	850.7
426	A-1.10	B-2.5	C-3.6	0.86	886.7
427	A-1.12	B-2.5	C-3.6	0.85	864.7
428	A-1.7	B-2.5	C-3.6	0.82	887.8
429	A-1.8	B-6.2	C-2.2	1.13	769.6
430	A-1.14	B-2.10	C-1.1	1.11	754.7
431	A-1.1	B-1.13	C-12.1	1.35	822.7
432	A-1.8	B-1.14	C-11.1	1.16	778.7
433	A-1.1	B-1.14	C-1.2	1.21	777.6
434	A-1.8	B-1.14	C-1.2	1.08	752.7
435	A-1.8	B-2.5	C-2.6	1.06	798.7

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
436	A-1.8	B-2.5	C-2.5	1.19	796.6
437*	A-1.8	B-2.5	C-2.5	1.16	796.8
438	A-1.1	B-1.18	C-1.2	1.13	757.6
439	A-1.1	B-1.20	C-1.2	1.23	795.7
440	A-1.8	B-1.20	C-1.2	1.09	770.6
441	A-1.1	B-4.7	C-1.1	1.01	751.7
442	A-1.1	B-2.10	C-1.2	1.19	766.6
443	A-1.8	B-1.20	C-2.2	1.17	784.7
444	A-1.8	B-4.5	C-2.2	0.83	730.6
445	A-1.8	B-1.14	C-10.20	1.13	810.6
446	A-1.8	B-1.14	C-10.12	1.13	824.7
447	A-1.1	B-4.6	C-1.2	1.18	768.6
448	A-1.8	B-2.10	C-1.2	1.06	741.6
449	A-1.1	B-2.10	C-1.1	1.12	740.5
450	A-1.1	B-2.11	C-1.1	1.17	742.6
451	A-1.1	B-1.13	C-6.1	0.89	849.7
452	A-1.8	B-1.13	C-6.1	0.78	824.7
453	A-1.17	B-1.14	C-1.2	1.21	814.8
454	A-1.7	B-1.14	C-1.2	1.21	814.6
455	A-1.8	B-4.6	C-2.2	1.13	757.6
456	A-1.1	B-4.6	C-2.2	1.25	782.6
457	A-1.1	B-1.13	C-13.1	1.33	820.7
458	A-1.8	B-1.14	C-7.1	1.25	941.6
459	A-1.1	B-1.14	C-3.1	0.82	806.8
460	A-1.1	B-4.7	C-1.2	1.09	777.7
461	A-1.17	B-1.14	C-2.2	1.27	828.7
462	A-1.17	B-1.14	C-2.8	1.24	828.7
463	A-1.7	B-1.14	C-2.2	1.28	828.8
464	A-1.7	B-1.14	C-2.8	1.24	828.6
465	A-1.1	B-7.1	C-1.1	0.82	751.6
466	A-1.17	B-1.18	C-2.2	1.21	808.7

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
467	A-1.17	B-1.18	C-2.8	1.17	808.6
468	A-1.7	B-1.18	C-2.2	1.21	808.7
469	A-1.1	B-2.10	C-2.2	1.25	780.6
470	A-1.8	B-2.10	C-2.2	1.12	755.6
471	A-1.1	B-4.8	C-1.2	0.89	777.7
472	A-1.7	B-4.7	C-2.2	1.16	828.8
473	A-1.7	B-4.7	C-2.8	1.13	828.6
474	A-1.8	B-4.7	C-2.2	1.02	766.7
475	A-1.8	B-1.13	C-9.1	1.15	907.7
476	A-1.24	B-1.14	C-1.2	1.14	778.7
477	A-1.8	B-1.18	C-2.2	1.09	746.7
478	A-1.20	B-1.18	C-2.2	1.24	777.7
479	A-1.8	B-1.13	C-9.2	1.19	937.7
480	A-1.8	B-1.19	C-2.2	1.19	784.7
481	A-1.7	B-1.19	C-2.2	1.32	846.7
482	A-1.20	B-2.5	C-2.2	1.26	801.6
483	A-1.19	B-1.18	C-2.2	1.12	773.6
484	A-1.20	B-2.10	C-2.2	1.28	786.7
485	A-1.20	B-2.7	C-2.2	1.06	800.6
486	A-1.19	B-4.7	C-2.2	1.07	793.8
487	A-1.8	B-1.23	C-2.2	1.12	766.7
488	A-1.1	B-2.12	C-1.2	1.15	757.6
489	A-1.19	B-1.19	C-2.1	1.12	813.7
490	A-1.20	B-6.2	C-2.2	1.28	800.6
491	A-1.20	B-4.6	C-2.2	1.28	788.6
492	A-1.7	B-1.13	C-2.4	1.32	857.8
493	A-1.7	B-1.14	C-2.4	1.23	858.7
494	A-1.1	B-7.1	C-1.2	0.91	777.7
495	A-1.8	B-1.14	C-5.1	1.24	828.6
496	A-1.21	B-1.14	C-1.2	1.18	825.8
497	A-1.18	B-1.20	C-2.8	1.20	810.6

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
498	A-1.19	B-1.20	C-2.2	1.20	811.6
499	A-1.24	B-1.20	C-2.2	1.22	810.6
500	A-1.24	B-1.20	C-2.8	1.18	810.6
501	A-1.22	B-1.20	C-2.2	1.22	811.7
502	A-1.27	B-1.14	C-1.2	1.15	825.7
503	A-1.1	B-1.14	C-5.2	1.21	779.7
504	A-1.18	B-4.7	C-2.2	1.11	792.8
505	A-1.22	B-4.7	C-2.2	1.07	793.6
506	A-1.8	B-1.14	C-14.1	1.20	780.8
507	A-1.1	B-4.9	C-1.1	1.14	769.5
508	A-1.8	B-1.13	C-5.3	1.22	765.7
509	A-1.1	B-1.14	C-8.1	1.36	868.7
510	A-1.8	B-1.14	C-8.1	1.26	843.8
511	A-1.22	B-1.18	C-2.2	1.14	773.7
512	A-1.18	B-1.18	C-2.2	1.16	772.7
513	A-1.1	B-4.10	C-1.1	1.07	731.6
514	A-1.24	B-4.7	C-2.2	1.09	792.7
515	A-1.22	B-4.11	C-2.2	1.21	773.7
516	A-1.19	B-4.11	C-2.2	1.19	773.7
517	A-1.24	B-2.12	C-2.2	1.16	772.7
518	A-1.18	B-2.12	C-2.2	1.18	772.6
519	A-1.24	B-1.19	C-1.2	1.18	796.6
520	A-1.19	B-1.19	C-2.8	1.18	811.7
521	A-1.22	B-1.19	C-2.8	1.20	811.7
522	A-1.7	B-1.20	C-2.2	1.29	846.7
523	A-1.24	B-1.18	C-2.2	1.15	772.7
524	A-1.24	B-1.19	C-8.1	1.34	887.7
525	A-1.22	B-1.19	C-8.1	1.33	888.7
526	A-1.18	B-4.11	C-2.2	1.22	772.7
527	A-1.8	B-1.26	C-2.2	1.23	800.6
528	A-1.1	B-1.26	C-2.2	1.36	823.9 $[M-H]^-$

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
529	A-1.22	B-2.12	C-2.2	1.16	773.7
530	A-1.1	B-2.16	C-1.1	1.20	751.6
531	A-1.1	B-5.3	C-1.1	1.19	754.7
532	A-1.24	B-5.3	C-1.1	1.11	755.6
533	A-1.28	B-4.12	C-2.2	1.01 Метод I	776.7
534	A-1.8	B-1.27	C-2.2	1.14	784.6
535	A-1.1	B-1.27	C-2.2	1.07 Метод B	809.26
536	A-1.1	B-2.5	C-8.1	1.32	872.7
537	A-1.1	B-1.19	C-2.3	1.15	795.6
538	A-1.1	B-1.18	C-8.1	1.30	848.8
539	A-1.19	B-1.19	C-18.1	1.34	903.8
540	A-1.19	B-1.19	C-18.1	1.30	903.8
541	A-1.19	B-4.9	C-2.2	1.21	811.6
542	A-1.8	B-1.18	C-8.1	1.20	823.7
543	A-1.24	B-4.7	C-1.2	1.01	778.6
544	A-1.19	B-4.7	C-1.2	0.99	779.7
545	A-1.24	B-4.9	C-1.2	1.16	796.6
546	A-1.19	B-4.9	C-1.2	1.14	797.6
547	A-1.8	B-1.14	C-18.3	1.19	768.6
548	A-1.8	B-1.14	C-18.4	1.25	782.6
549*	A-1.1	B-1.18	C-8.1	1.30	848.8
550*	A-1.8	B-1.18	C-8.1	1.19	823.8
551	A-1.1	B-5.3	C-1.2	1.25	780.8
552	A-1.24	B-5.3	C-1.2	1.19	781.7
553	A-1.19	B-5.3	C-1.2	1.17	782.7
554	A-1.22	B-5.3	C-1.2	1.17	782.6
555	A-1.1	B-2.16	C-1.2	1.28	777.6
556	A-1.24	B-2.16	C-1.2	1.21	778.7
557	A-1.19	B-1.18	C-18.1	1.20	865.8
558	A-1.19	B-1.18	C-18.1	1.24	865.7
559	A-1.31	B-1.14	C-2.2	1.29	820.6

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
560	A-1.31	B-1.19	C-2.2	1.33	838.6
561	A-1.19	B-5.3	C-1.1	1.09	756.6
562	A-1.22	B-5.3	C-1.1	1.10	756.6
563	A-1.19	B-1.27	C-2.2	1.17	811.6
564	A-1.8	B-1.14	C-2.14	1.26	846.6
565	A-1.18	B-4.12	C-2.2	1.21	786.6
566	A-1.8	B-1.14	C-21.1	1.09	784.6
567	A-1.19	B-4.12	C-2.2	1.17	787.6
568	A-1.31	B-4.12	C-2.2	1.28	814.7
569	A-1.1	B-1.18	C-2.10	1.24	819.6
570	A-1.8	B-1.18	C-3.4	0.80	803.7
571	A-1.19	B-1.18	C-20.1	1.26	905.8
572*	A-1.1	B-1.14	C-1.4	1.19	765.7
573	A-1.8	B-1.14	C-1.4	1.09	740.7
574	A-1.24	B-1.14	C-1.4	1.15	766.7
575	A-1.1	B-5.3	C-1.4	1.25	768.7
576	A-1.8	B-5.3	C-1.4	1.12	743.7
577*	A-1.19	B-1.18	C-20.1	1.22	905.7
578	A-1.8	B-1.14	C-18.2	1.27	860.7
579*	A-1.8	B-1.14	C-18.2	1.23	860.7
580	A-1.28	B-4.12	C-2.13	1.24	802.6
581	A-1.28	B-4.13	C-2.2	1.15	779.6
582	A-1.28	B-1.18	C-10.19	1.30	818.7
583	A-1.14	B-1.4	C-1.1	1.16	728.6
584	A-1.1	B-2.13	C-2.3	1.16	756.7
585	A-1.14	B-1.11	C-10.19	1.41	870.7
586	A-1.1	B-1.11	C-10.19	1.44	856.7
587	A-1.1	B-2.13	C-2.2	1.30	770.6
588	A-1.1	B-2.13	C-2.1	1.17	772.6
589	A-1.14	B-3.1	C-10.19	1.24	811.6
590	A-1.1	B-3.1	C-10.19	1.26	797.7

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
591	A-1.1	B-1.5	C-2.2	1.25	770.6
592	A-1.3	B-3.1	C-2.8	1.04	753.7
593	A-1.3	B-3.1	C-2.2	1.05	753.7
594	A-1.6	B-3.1	C-2.2	1.03	769.7
595	A-1.1	B-1.13	C-1.1	1.22	750.6
596	A-1.2	B-1.11	C-10.19	1.48	882.8
597	A-1.3	B-1.11	C-10.19	1.43	868.8
598	A-1.1	B-2.5	C-1.1	1.08	755.5
599	A-1.2	B-1.13	C-10.19	1.54	872.9
600	A-1.3	B-1.13	C-10.19	1.51	856.8 $[M-H]^-$
601	A-1.1	B-1.1	C-2.8	1.24	800.8
602	A-1.1	B-1.1	C-2.2	1.26	800.7
603	A-1.1	B-1.13	C-2.2	1.37	790.8
604	A-1.1	B-1.13	C-2.8	1.34	790.8
605	A-1.1	B-1.5	C-3.2	0.79	799.8
606	A-1.8	B-1.13	C-2.8	1.22	765.7
607	A-1.8	B-1.13	C-2.2	1.24	765.6
608	A-1.8	B-1.13	C-2.1	1.13	767.6
609	A-1.8	B-1.1	C-2.2	1.14	775.6
610	A-1.14	B-1.14	C-10.19	1.41	861.7
611	A-1.1	B-1.5	C-3.3	0.81	813.8
612	A-1.1	B-1.5	C-3.4	0.95	827.7
613	A-1.15	B-1.13	C-3.4	1.05	877.8
614	A-1.1	B-2.5	C-2.2	1.23	795.6
615	A-1.1	B-2.5	C-2.8	1.20	795.8
616	A-1.14	B-5.2	C-1.1	1.15	780.5
617	A-1.8	B-1.13	C-3.4	0.94	822.7
618	A-1.15	B-1.13	C-3.3	0.92	863.8
619	A-1.1	B-2.5	C-3.4	0.95	852.8
620	A-1.8	B-2.5	C-3.4	0.84	827.8
621*	A-1.8	B-2.5	C-3.4	0.83	827.8

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
622	A-1.8	B-1.14	C-3.4	0.86	823.7
623	A-1.8	B-1.13	C-3.3	0.82	808.7
624	A-1.1	B-6.1	C-2.1	1.12	797.6
625	A-1.10	B-2.5	C-2.1	1.15	833.7
626	A-1.14	B-1.13	C-10.25	1.39	868.8
627	A-1.6	B-1.20	C-2.1	1.15	839.7
628	A-1.1	B-2.5	C-1.2	1.17	781.7
629	A-1.8	B-6.1	C-2.2	1.14	770.7
630	A-1.8	B-6.1	C-2.5	1.21	796.6
631*	A-1.8	B-6.1	C-2.5	1.18	796.6
632	A-1.8	B-2.5	C-2.2	1.10	770.6
633	A-1.8	B-1.13	C-2.4	1.19	795.7
634	A-1.20	B-6.1	C-2.2	1.28	801.7
635	A-1.20	B-6.1	C-2.8	1.25	801.7
636	A-1.20	B-1.19	C-2.2	1.34	815.7
637	A-1.19	B-1.19	C-2.2	1.23	811.7
638	A-1.18	B-1.20	C-2.2	1.23	810.6
639	A-1.18	B-1.19	C-2.2	1.26	810.7
640	A-1.24	B-1.19	C-2.2	1.25	810.7
641	A-1.22	B-1.19	C-2.2	1.24	811.8
642	A-1.24	B-1.14	C-2.2	1.20	792.6
643	A-1.18	B-1.19	C-2.1	1.15	812.6
644	A-1.24	B-1.19	C-2.1	1.13	812.6
645	A-1.22	B-1.19	C-2.1	1.13	813.7
646	A-1.22	B-1.14	C-14.1	1.25	807.7
647	A-1.1	B-4.11	C-1.1	1.14	731.5
648	A-1.24	B-4.11	C-1.2	1.14	758.7
649	A-1.19	B-4.11	C-1.2	1.12	759.7
650	A-1.1	B-4.11	C-1.2	1.21	757.6
651	A-1.7	B-1.21	C-2.2	1.28	795.7
652	A-1.24	B-4.11	C-2.2	1.21	772.7

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
653	A-1.7	B-4.3	C-2.2	1.26	823.7
654	A-1.8	B-1.13	C-1.2	1.18	751.7
655	A-1.24	B-4.9	C-2.2	1.23	810.6
656	A-1.22	B-4.12	C-2.2	1.19	787.6
657	A-1.22	B-4.13	C-2.2	1.19	790.7
658	A-1.24	B-4.12	C-2.2	1.19	786.6
659	A-1.24	B-4.13	C-2.2	1.19	789.7
660	A-1.24	B-1.27	C-2.2	1.19	810.8
661	A-1.24	B-1.18	C-18.1	1.22	864.8
662	A-1.24	B-1.18	C-18.1	1.26	864.7
663	A-1.24	B-1.18	C-2.9	1.12	808.6
664	A-1.18	B-4.13	C-2.2	1.21	789.7
665	A-1.30	B-1.19	C-2.2	1.22	810.8
666	A-1.19	B-4.13	C-2.2	1.17	790.7
667	A-1.31	B-4.12	C-2.8	1.25	814.7
668	A-1.24	B-1.18	C-2.13	1.23	798.7
669	A-1.24	B-1.18	C-2.13	1.18	798.8
670 Эпимер 1	A-1.24	B-1.18	C-19.1	1.23	848.8
671 Эпимер 2	A-1.24	B-1.18	C-19.1	1.26	848.8
672 Эпимер 3	A-1.24	B-1.18	C-19.1	1.28	848.7
673 Эпимер 4	A-1.24	B-1.18	C-19.1	1.30	848.7
674 Эпимер 1	A-1.24	B-1.14	C-19.1	1.27	868.7
675 Эпимер 2	A-1.24	B-1.14	C-19.1	1.31	868.7
676 Эпимер 3	A-1.24	B-1.14	C-19.1	1.33	868.7

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
677 Эпимер 4	A-1.24	B-1.14	C-19.1	1.35	868.7
678	A-1.8	B-1.18	C-2.11	1.15	794.6
679	A-1.8	B-1.18	C-2.10	1.14	794.6
680	A-1.1	B-1.14	C-1.4	1.21	765.7
681	A-1.19	B-1.18	C-2.12	1.19	809.6
682	A-1.18	B-1.18	C-18.1	1.27	864.7
683	A-1.8	B-4.12	C-2.13	1.22	786.6
684	A-1.28	B-4.12	C-2.13	1.20	802.7
685	A-1.30	B-4.13	C-2.2	1.16	789.6
686	A-1.28	B-1.14	C-1.2	1.09	768.6
687	A-1.14	B-2.14	C-1.1	1.13	714.7
688	A-1.6	B-2.14	C-1.1	1.12	728.7
768	A-1.1	B-1.18	C-1.4	1.12	745.5
769	A-1.28	B-4.9	C-2.2	1.18	800.5
770	A-1.28	B-4.9	C-2.8	1.14	800.4
771	A-1.28	B-1.18	C-1.4	1.02	736.4
772	A-1.28	B-4.15	C-1.4	1.07	750.5
773	A-1.8	B-4.15	C-18.2	1.11	748.5
774	A-1.1	B-4.15	C-18.2	1.23	773.5
775	A-1.8	B-4.15	C-18.6	1.13	784.5
776	A-1.28	B-1.18	C-2.15	1.14	804.4
777	A-1.24	B-4.9	C-2.8	1.18	810.5
778	A-1.38	B-4.9	C-2.2	1.22	810.5
779	A-1.38	B-4.9	C-2.8	1.18	810.5
780	A-1.22	B-4.9	C-2.2	1.22	811.5
781	A-1.18	B-4.9	C-2.2	1.23	810.5
782	A-1.19	B-1.18	C-22.1	1.11	910.5
783	A-1.28	B-1.18	C-22.1	1.09	899.5
784	A-1.28	B-4.15	C-18.2	1.12	764.5
785	A-1.28	B-4.15	C-18.6	1.14	800.5

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
786	A-1.28	B-4.9	C-1.4	1.11	774.4
787	A-1.38	B-4.9	C-1.4	1.15	784.5
788	A-1.1	B-2.17	C-1.4	0.88	754.5
789	A-1.28	B-2.17	C-1.4	0.80	745.5
790	A-1.24	B-2.17	C-1.4	0.83	755.5
791	A-1.28	B-4.15	C-2.15	1.19	818.4
792*	A-1.28	B-4.15	C-2.15	1.17	818.4
793	A-1.19	B-4.9	C-2.8	1.16	811.5
794	A-1.19	B-4.9	C-22.1	1.19	948.5
795	A-1.28	B-4.9	C-22.1	1.17	937.5
796	A-1.28	B-7.2	C-2.2	0.86	796.5
797	A-1.24	B-4.9	C-1.4	1.16	784.5
798	A-1.18	B-4.9	C-1.4	1.17	784.5
799	A-1.19	B-4.9	C-1.4	1.13	785.5
800	A-1.22	B-4.9	C-1.4	1.15	785.4
801	A-1.19	B-4.9	C-18.6	1.20	835.5
802*	A-1.19	B-4.9	C-18.6	1.17	835.5
803	A-1.19	B-4.9	C-18.2	1.18	799.4
804	A-1.37	B-4.9	C-22.1	1.18	948.5
805	A-1.30	B-4.9	C-2.2	1.19	810.3
806	A-1.37	B-4.15	C-2.15	1.21	829.5
807	A-1.8	B-4.9	C-22.1	1.16	921.5
808	A-1.22	B-4.9	C-22.1	1.20	948.5
809	A-1.28	B-1.19	C-22.2	1.28	910.4
810*	A-1.28	B-1.19	C-22.2	1.25	910.4
811	A-1.19	B-1.19	C-22.2	1.31	921.5
812*	A-1.19	B-1.19	C-22.2	1.28	921.5
813	A-1.19	B-1.19	C-22.1	1.20	948.5
814*	A-1.19	B-1.19	C-22.1	1.18	948.5
815	A-1.28	B-1.19	C-22.1	1.18	937.5
816*	A-1.28	B-1.19	C-22.1	1.16	937.5

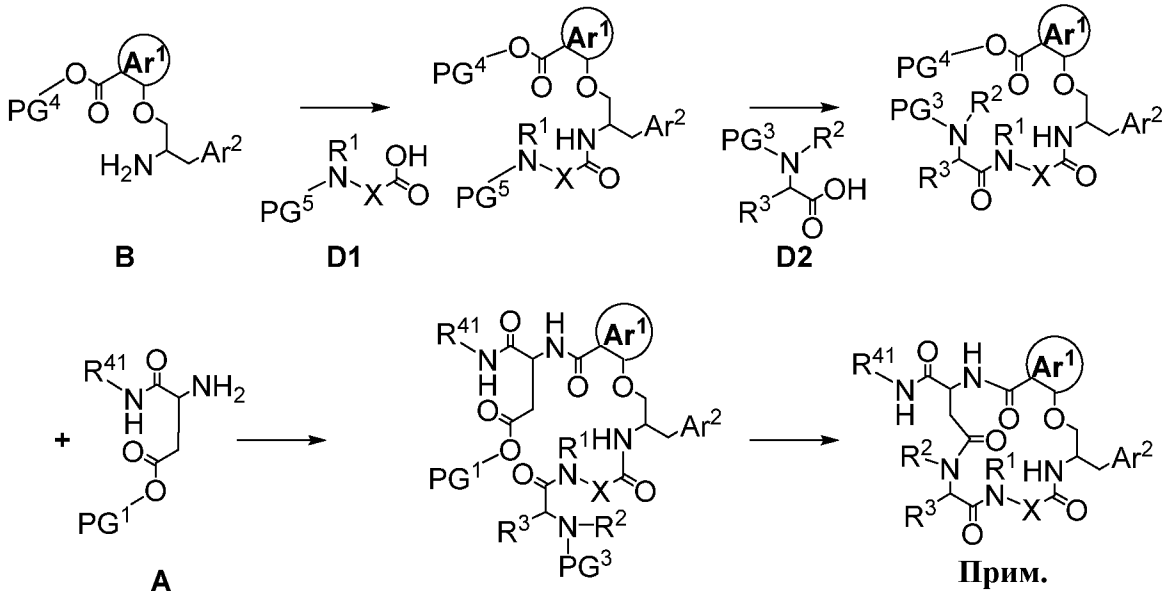
Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
817	A-1.37	B-4.9	C-1.2	1.12	797.5
818	A-1.28	B-4.9	C-1.2	1.11	786.5
819	A-1.28	B-4.9	C-18.6	1.17	824.4
820	A-1.19	B-4.15	C-22.2	1.26	897.5
821	A-1.36	B-4.9	C-2.2	1.15	801.5
822	A-1.28	B-4.14	C-2.2	1.11	796.5
823	A-1.37	B-7.2	C-2.2	0.87	807.5
824	A-1.8	B-7.2	C-1.4	0.80	754.5
825	A-1.28	B-7.2	C-1.4	0.81	770.5
826	A-1.22	B-7.2	C-1.4	0.83	781.5
827	A-1.28	B-1.19	C-23.1	1.13	879.5
828	A-1.35	B-4.15	C-18.4	1.26	787.5
829	A-1.37	B-4.9	C-2.2	1.19	811.5
851	A-1.19	B-1.19	C-20.5	1.09	881.4
852	A-1.8	B-1.23	C-8.2	1.11	862.4
853	A-1.1	B-1.23	C-8.2	1.21	887.4
854	A-1.28	B-1.18	C-18.1	1.14	854.4
855	A-1.8	B-1.18	C-27.2	1.13	826.4
856	A-1.28	B-1.18	C-27.2	1.14	842.4
857	A-1.19	B-1.18	C-2.16	1.13	817.4
858	A-1.8	B-1.18	C-27.1	1.19	832.5
859	A-1.19	B-1.18	C-24.1	1.17	891.4
860	A-1.1	B-4.16	C-1.4	1.12	760.4
861	A-1.19	B-1.18	C-25.1	1.02	844.4
862	A-1.24	B-4.16	C-1.4	1.07	761.4
863	A-1.19	B-1.18	C-2.17	1.08	787.4
864	A-1.19	B-1.18	C-20.2	1.07	869.4
865	A-1.1	B-4.15	C-29.1	1.30	801.5
866	A-1.8	B-4.15	C-29.1	1.20	776.4
867	A-1.19	B-1.18	C-22.4	1.17	949.5
868	A-1.28	B-1.18	C-22.4	1.15	938.4

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
869	A-1.8	B-4.17	C-2.2	1.08	776.4
870	A-1.24	B-4.17	C-2.2	1.13	802.4
871	A-1.38	B-1.18	C-22.4	1.19	948.5
872	A-1.36	B-1.14	C-1.2	1.00	769.4
873	A-1.1	B-4.15	C-18.10	1.31	815.5
874	A-1.8	B-4.15	C-29.2	1.20	824.4
875	A-1.1	B-4.15	C-29.2	1.29	849.5
876	A-1.8	B-4.15	C-18.10	1.22	790.4
877	A-1.28	B-4.15	C-18.9	1.07	808.4
878	A-1.28	B-4.15	C-18.10	1.23	806.4
879	A-1.19	B-4.9	C-25.1	1.10	882.4
880	A-1.28	B-4.9	C-25.1	1.08	871.4
881	A-1.19	B-1.18	C-20.4	1.16	885.5
882	A-1.19	B-1.18	C-26.1	1.06	890.4
883	A-1.19	B-1.18	C-20.3	1.18	897.5
884	A-1.28	B-1.18	C-20.3	1.16	886.4
885	A-1.19	B-1.19	C-26.2	1.11	947.4
886	A-1.19	B-1.19	C-25.2	1.23	908.4
887	A-1.19	B-1.19	C-22.5	1.14	962.4
888	A-1.37	B-4.14	C-2.2	1.07	807.4
889	A-1.19	B-7.2	C-22.2	0.92	917.4
890	A-1.37	B-7.2	C-22.2	0.92	917.4
891	A-1.40	B-4.9	C-22.1	1.06	964.39
892	A-1.39	B-4.9	C-22.1	1.07	964.4
893	A-1.37	B-4.9	C-18.6	1.12	835.4
894	A-1.8	B-4.9	C-18.9	1.09	816.4
895	A-1.28	B-4.9	C-18.9	1.10	832.4
896	A-1.37	B-4.9	C-18.9	1.12	843.4
897	A-1.28	B-4.15	C-22.2	1.17	886.4
898	A-1.28	B-7.2	C-22.2	0.91	906.4
899	A-1.28	B-4.18	C-2.2	1.08	800.4

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
900	A-1.19	B-7.2	C-1.2	0.78	793.4
901	A-1.28	B-7.2	C-1.2	0.76	782.4
902	A-1.37	B-4.15	C-22.2	1.18	897.4
903	A-1.41	B-4.15	C-22.2	1.21	906.4
904	A-1.41	B-7.2	C-1.2	0.80	802.4
905	A-1.19	B-7.2	C-22.1	0.84	944.4
906	A-1.28	B-7.2	C-22.1	0.83	933.4
907	A-1.37	B-7.2	C-22.1	0.84	944.4
908	A-1.44	B-4.9	C-22.2	1.08	931.4
909	A-1.28	B-4.14	C-22.2	1.16	906.4
910	A-1.24	B-4.15	C-18.9	1.10	818.4
911	A-1.36	B-4.9	C-1.2	1.02	787.4
912	A-1.28	B-4.7	C-2.2	0.97	782.4
913	A-1.28	B-7.2	C-18.9	0.83	828.4
914	A-1.36	B-7.2	C-18.9	0.80	829.4
915	A-1.37	B-7.2	C-18.9	0.83	839.5
916	A-1.36	B-4.9	C-22.1	1.08	938.4
917	A-1.36	B-7.2	C-22.1	0.82	934.4
918	A-1.36	B-7.2	C-22.2	0.89	907.4
919	A-1.36	B-4.15	C-22.2	1.15	887.4
920	A-1.36	B-4.14	C-2.2	1.02	797.4
921	A-1.37	B-7.2	C-22.3	0.86	899.4
922	A-1.36	B-4.9	C-5.4	1.10	837.4
923	A-1.37	B-4.14	C-22.2	1.17	917.4
924	A-1.37	B-4.9	C-22.2	1.21	921.4
925	A-1.42	B-4.9	C-22.2	1.28	911.3
926	A-1.28	B-4.9	C-2.4	1.06	830.4
927	A-1.36	B-4.14	C-22.2	1.14	907.4
928*	A-1.37	B-4.14	C-2.2	1.06	807.4
929	A-1.36	B-4.9	C-18.9	1.08	833.4
930	A-1.36	B-1.19	C-2.2	1.09	801.4

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
931	A-1.28	B-7.2	C-18.6	0.82	820.4
932	A-1.36	B-7.2	C-18.6	0.80	821.4
933	A-1.37	B-7.2	C-18.6	0.84	831.4
934	A-1.36	B-4.9	C-22.2	1.18	911.3
935	A-1.19	B-4.14	C-22.2	1.18	917.4
936	A-1.22	B-4.14	C-22.2	1.19	917.4
937	A-1.41	B-4.9	C-22.2	1.24	930.4
938	A-1.36	B-7.2	C-2.15	0.84	839.4
939*	A-1.36	B-7.2	C-2.15	0.82	839.4
940*	A-1.36	B-4.9	C-2.15	1.11	843.3
941	A-1.36	B-4.9	C-2.15	1.13	843.3
942	A-1.36	B-4.15	C-2.15	1.10	819.4
943	A-1.39	B-4.15	C-22.2	1.16	913.4
944	A-1.43	B-4.9	C-22.2	1.23	893.3
945	A-1.46	B-4.15	C-22.2	1.21	904.4
946	A-1.8	B-4.9	C-18.6	1.10	808.4
947	A-1.36	B-4.9	C-18.6	1.08	825.4
948	A-1.28	B-1.18	C-22.2	1.13	872.4
949	A-1.36	B-1.18	C-22.2	1.11	873.4
950	A-1.19	B-7.2	C-2.15	0.87	849.4
951	A-1.22	B-7.2	C-2.15	0.88	849.4
952	A-1.22	B-7.2	C-5.4	0.85	843.4
953	A-1.28	B-7.2	C-5.4	0.83	832.4
954	A-1.36	B-7.2	C-5.4	0.81	833.4
955	A-1.37	B-7.2	C-5.4	0.84	843.4
956	A-1.24	B-7.2	C-2.15	0.89	848.4
957	A-1.28	B-7.2	C-2.15	0.86	838.4
958	A-1.18	B-7.2	C-2.15	0.90	848.4
959	A-1.37	B-7.2	C-2.15	0.87	849.4
960	A-1.46	B-7.2	C-2.15	0.90	856.4
961	A-1.45	B-4.15	C-22.2	1.12	913.4

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
962	A-1.45	B-4.9	C-22.2	1.14	937.4
963	A-1.46	B-4.9	C-1.2	1.10	804.4
964	A-1.22	B-4.9	C-22.2	1.23	921.4
965	A-1.8	B-4.9	C-22.2	1.19	894.4
966	A-1.39	B-4.9	C-22.2	1.17	937.4
967	A-1.46	B-4.9	C-18.6	1.15	842.3
968	A-1.46	B-4.15	C-18.6	1.12	818.4
969	A-1.46	B-4.9	C-5.4	1.17	854.3
970	A-1.46	B-7.2	C-18.6	0.86	838.4
971	A-1.36	B-4.9	C-25.3	1.18	899.4
972	A-1.28	B-4.9	C-25.3	1.20	898.4
973	A-1.46	B-4.9	C-2.2	1.16	818.4
974	A-1.28	B-2.5	C-2.15	1.09	828.4
975	A-1.36	B-4.14	C-2.15	1.08	839.4

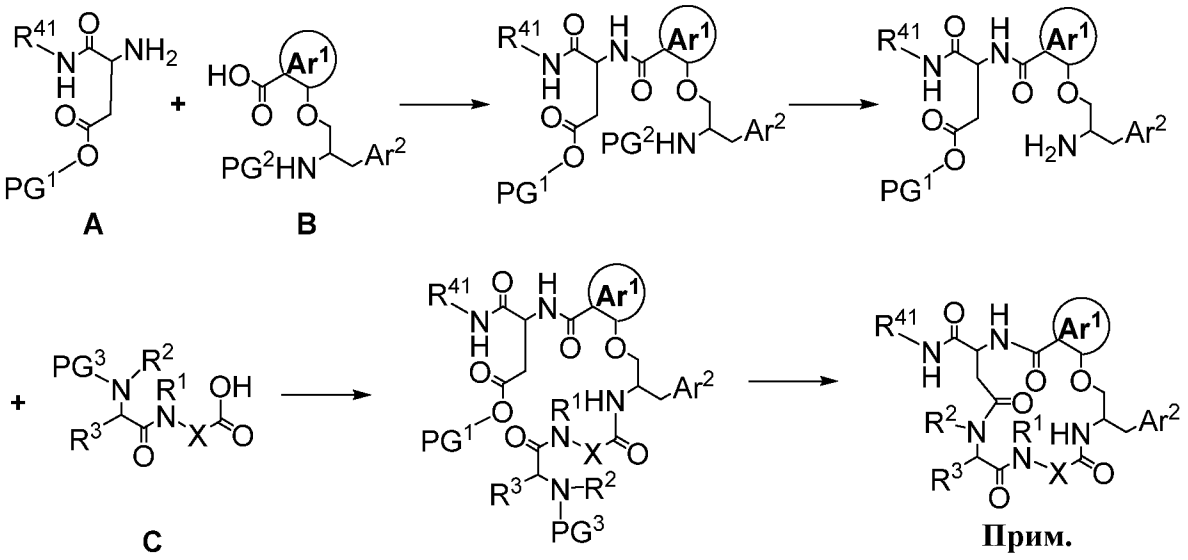


GM-3

В Таблице МС-3 ниже перечислены соединения общей формулы (I), которые получают из соответствующих структурных блоков A, B, D1 и D2 по аналогии с соответствующим Общим методом 3 (**GM-3**) (см. Прим. 689).

Таблица МС-3 (GM-3)

Прим.	**A**	**B**	**D1**	**D2**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС H**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
690	A-1.8	B-1.19	D1-3.0	Boc-N-метил-L-лейцин	1.18	784.6
691	A-1.19	B-1.19	D1-3.0	Boc-N-метил-L-лейцин	1.22	811.7
692	A-1.22	B-1.19	D1-3.0	Boc-N-метил-L-лейцин	1.23	811.6
693	A-1.19	B-1.19	D1-4.1	Boc-N-метил-L-лейцин	1.41	853.8
694	A-1.19	B-1.19	D1-4.1	Boc-N-метил-L-лейцин	1.36	853.8
695*	A-1.8	B-1.14	D1-4.2	Boc-N-метил-L-лейцин	1.28	866.8
696	A-1.22	B-1.19	D1-4.5	Boc-N-метил-L-лейцин	1.45	867.8
697	A-1.24	B-1.19	D1-4.5	Boc-N-метил-L-лейцин	1.45	866.8
698	A-1.8	B-1.14	D1-4.2	Boc-N-метил-L-лейцин	1.32	866.7
699	A-1.8	B-1.14	D1-4.6	Boc-N-метил-L-лейцин	1.15	790.7



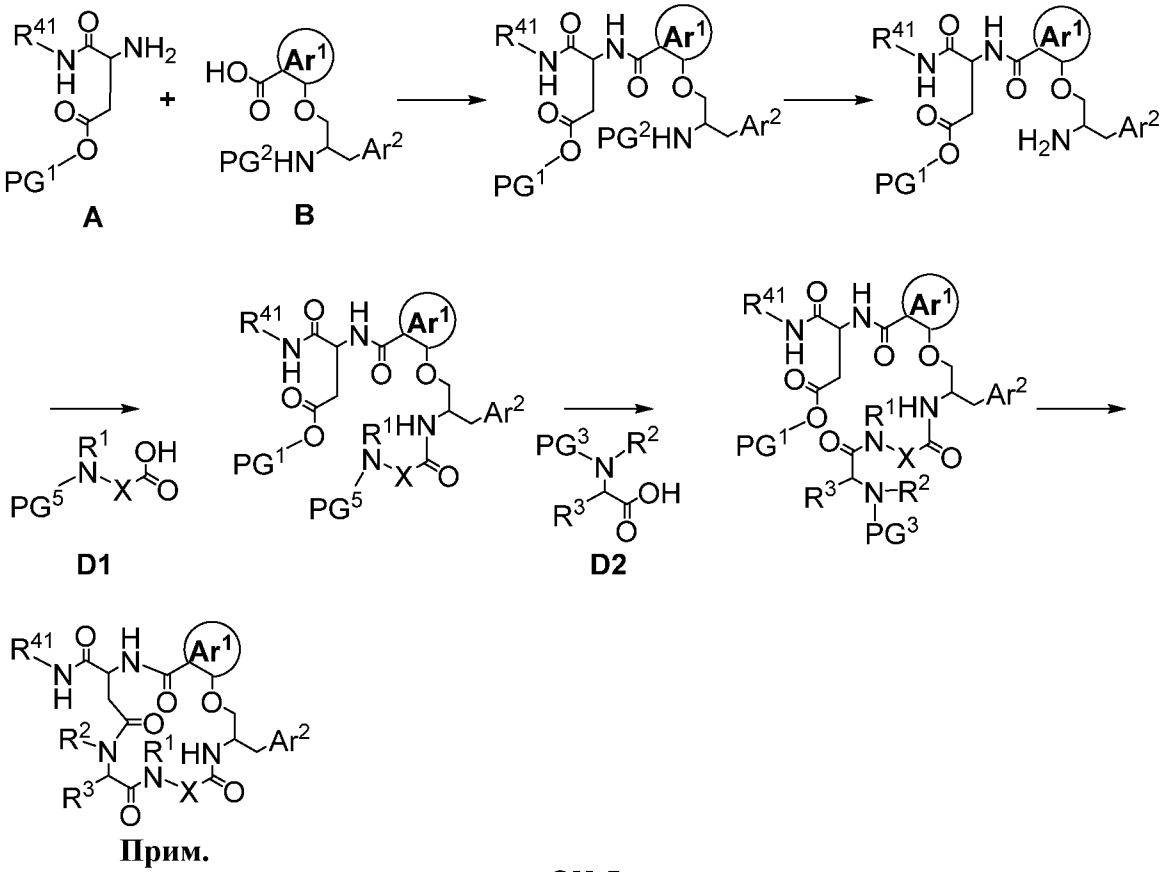
GM-4

В Таблице МС-4 ниже перечислены соединения общей формулы (I), которые получают из соответствующих структурных блоков A, B и C по аналогии с соответствующим Общим методом 4 (**GM-4**) (см. Прим. 700 или Прим. 976, в зависимости от стратегии использования защитных групп).

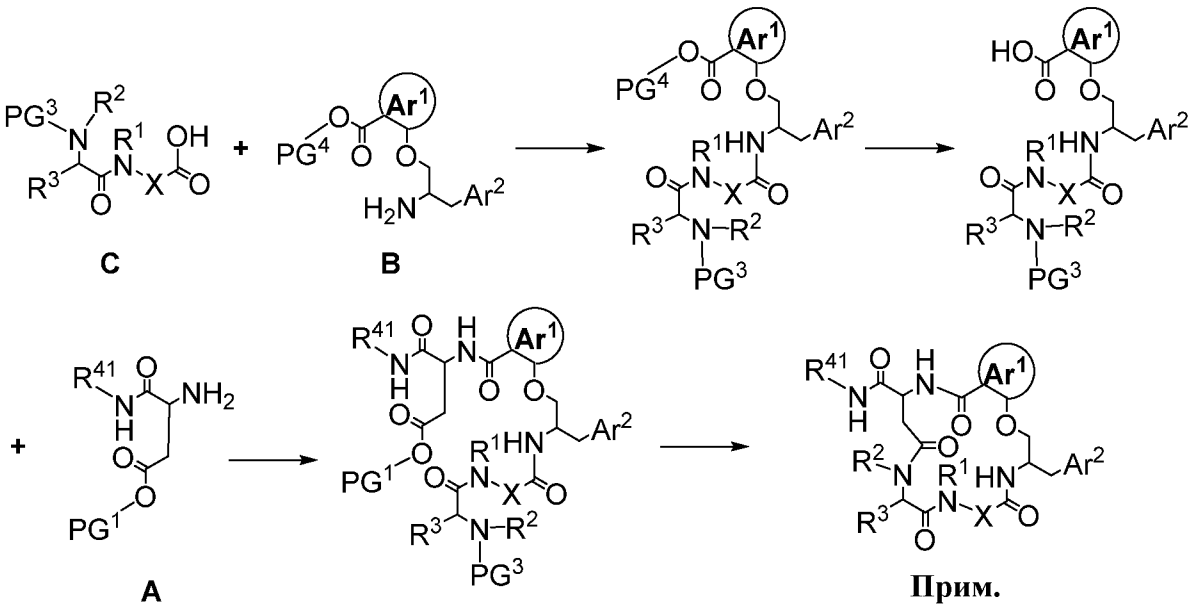
Таблица МС-4 (GM-4)

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
701	A-2.3	B-1.24	C-16.1	1.26	847.8
702	A-2.4	B-Кислота-6	C-16.8	1.19	844.8
703	A-2.4	B-1.25	C-16.6	1.22	880.7
704	A-2.4	B-Кислота-6	C-16.2	1.21	858.6
705	A-2.4	B-Кислота-6	C-16.3	1.21	858.8
706	A-2.4	B-Кислота-6	C-16.9	1.23	838.6
707	A-2.4	B-Кислота-6	C-16.9	1.26	838.8
708	A-2.4	B-Кислота-6	C-17.4	1.17	780.8
709	A-2.4	B-Кислота-6	C-17.2	1.38	822.7
710	A-2.4	B-Кислота-6	C-17.3	1.27	794.6
711	A-2.4	B-Кислота-6	C-17.5	1.16	802.6
712	A-2.2	B-Кислота-5	C-16.3	1.38	896.8
976	A-1.22	B-Кислота-8	C-18.9	1.14	843.4
977	A-1.28	B-Кислота-9	C-28.1	1.07	872.4

Прим.	A	B	C	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
978	A-1.28	B-Кислота-9	C-28.2	1.00	887.4
979	A-1.28	B-Кислота-9	C-18.7	1.12	790.4
980	A-1.28	B-Кислота-9	C-18.8	1.20	804.4



GM-5



GM-6

В Таблице МС-5 ниже перечислены соединения общей формулы (I), которые получают из соответствующих структурных блоков по аналогии с соответствующими Общими методами **GM-5** (см. Прим. 713), **GM-6** (см. Прим. 722), **GM-7** (см. Прим. 724), **GM-8** (см. Прим. 725) или **GM-9** (см. Прим. 761).

Таблица МС-5 (GM-5 - GM-9)

Прим.	**GM**	**A**	**B**	**C**	**D1**	**D2**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС Н**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
714	GM-5	A-2.4	B-Кислота-5		D1-1.1	D2-3.1	1.34	845.8
715	GM-5	A-2.3	B-Кислота-5		D1-1.1	D2-3.1	1.43	870.8
716	GM-5	A-2.4	B-Кислота-5		D1-1.1	D2-3.1	1.32	845.7
717	GM-5	A-2.3	B-Кислота-5		D1-1.2	D2-3.1	1.44	836.8
718	Выделено в качестве побочного продукта при получении **Прим. 717**						1.20	780.7
719	GM-5	A-2.4	B-Кислота-5		D1-1.2	D2-3.1	1.33	811.7
720	Выделено в качестве побочного продукта при получении **Прим. 719**						1.06	755.6
721	GM-6	A-1.8	B-1.19	C-17.3			1.31	812.6
723*	GM-6	A-1.8	B-1.19	C-17.1			1.27	834.7
726	GM-8	A-1.1	B-1.13	C-7.1			0.87	791.8

Прим.	GM	A	B	C	D1	D2	t_R [мин] Метод ЖХ-МС H	Данные МС m/z $[M+H]^+$
727	GM-8	A-1.8	B-1.14	C-7.1			0.70	767.6
728	Выделено в качестве побочного продукта при получении **Прим. 422**						1.32	865.7
762	GM-9		B-2.5	C-1.2			1.14	784.6
763	GM-9		B-1.14	C-1.2			1.22	829.8
764	GM-9		B-1.14	C-1.2			1.17	793.7

Постмодификации (PM)

PM-1: Образование сульфонамида

Пример 729: (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-*N*-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-(фенилсульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1*H*-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

Бензолсульфонилхлорид (0.04 мл, 0.15 ммоль) при КТ добавляют к р-ру соединения **Прим. 726** (40 мг, 0.0506 ммоль) и TEA (0.0213 мл, 0.152 ммоль) в ДХМ (0.5 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь концентрируют и остаток вносят в MeCN/ДМФА и непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.14 мин; $[M+H]^+$ = 931.45.

PM-2: Сочетание с образованием амидной связи

Пример 750: (4aR,7R,18S,22S)-3-ацетил-7-бензил-22-изобутил-*N*-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1*H*-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

(H)ATU (22.2 мг, 0.0582 ммоль) при КТ добавляют к р-ру соединения **Прим. 726** (40 мг, 0.0506 ммоль), DIPEA (20 мкл, 0.126 ммоль) и уксусной кислоты (1.15 экв.) в ДМФА (0.5 мл). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением

указанного в заголовке соединения (28 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 833.41.

РМ-3А: Образование карбамата

Пример 754: Метил (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-18-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксилат

Метилхлорформиат (прибл. 6 мкл, 0.0759 ммоль) при КТ добавляют к р-ру соединения **Прим. 726** (30 мг, 0.0379 ммоль) и TEA (16 мкл, 0.114 ммоль) в ДХМ (0.5 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. РС разбавляют ДМФА и непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.08 мин; $[M+H]^+$ = 849.44.

РМ-3В: Образование карбамата

Пример 756: Тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-18-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксилат

Тетрагидро-2*H*-пиран-4-ол (6 мкл, 0.0607 ммоль) при КТ добавляют к суспензии *N*,*N*'-дисукцинимидилкарбоната (24.5 мг, 0.091 ммоль) и TEA (26 мкл, 0.182 ммоль) в MeCN (0.4 мл). РС перемешивают при КТ в течение ночи, затем к РС добавляют р-р соединения **Прим. 726** (40 мг, 0.0506 ммоль) в MeCN (0.4 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 3 ч. Смесь разбавляют MeCN и непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.10 мин; $[M+H]^+$ = 919.53.

РМ-4: Boc-защищенный сульфонимидамид

Пример 757: *трет*-Бутил (((4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-18-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3*H*-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-ил)(оксо)(фенил)-l6-сульфанилиден)карбамат

Стадия 1: NaOCl 10% (250 мл, 413 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к р-ру *трет*-бутанола (31 мл, 327 ммоль) и AcOH (20 мл, 350 ммоль) (слегка

экзотермическое превращение). Полученную в результате эмульсию перемешивают при 0°C в течение 10 мин, и затем переносят в делительную воронку. Водн. слой отбрасывают и оставшуюся желтую жидкость промывают водой (2x), затем сушат ($CaCl_2$) и фильтруют с получением *трет*-бутил гипохлорита (8.5 г, 21%) в виде желтого маловязкого масла.

Стадия 2: Р-р бис(триметилсилил)амида лития (1.0 М в ТГФ, 1.35 мл, 1.35 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к р-ру бензолсульфинамида (100 мг, 0.673 ммоль) в ТГФ (1.5 мл). Коричневую мутную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, и затем по каплям добавляют р-р ди-*трет*-бутилдикарбоната (0.156 мл, 0.673 ммоль) в ТГФ (0.5 мл). Ледяную баню удаляют, и р-р перемешивают при КТ в течение 15 мин. К РС добавляют воду (10 мл) и ДХМ (100 мл). Слои разделяют и водн. слой экстрагируют ДХМ (2x 75 мл). Объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (50 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (с элюированием посредством 15% - 55% EtOAc в гепт, R_f = 0.24 в EtOAc/гепт. 3:7) дает *трет*-бутил (фенилсульфинил)карбамат (140 мг, 86%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС В: t_R = 0.78 мин; $[M+H]^+$ = 241.97.

Стадия 3: Свежеприготовленный *трет*-бутил гипохлорит (41.2 мг, 0.379 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру *трет*-бутил (фенилсульфинил)карбамата (54.9 мг, 0.228 ммоль) в ДХМ (3 мл). Полученную в результате смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, и затем по каплям добавляют р-р соединения **Прим. 726** (150 мг, 0.19 ммоль) и DIPEA (0.0974 мл, 0.569 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляют и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют воду (10 мл) и ДХМ (50 мл), и слои разделяют. Водн. слой экстрагируют ДХМ (2x 35 мл) и объединенные орг. слои промывают соляным р-ром (10 мл), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основная) дает соединение **Прим. 757** (70 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС В: t_R = 1.19 мин; $[M+H]^+$ = 1030.28.

РМ-5: Сульфонимидамид

Пример 758: (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-*N*-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-(фенилсульфонимидоил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1*H*-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

Йодтриметилсилан (9 мкл, 0.058 ммоль) при КТ добавляют к р-ру соединения **Прим. 757** (30 мг, 0.029 ммоль) в MeCN (0.5 мл), и РС перемешивают при КТ в течение 5 мин. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.08/1.09 мин; $[M+H]^+$ = 930.64.

РМ-6: Образование нитрила

Пример 759: (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(3-цианофенэтил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

Смесь соединения **Прим. 378** (20 мг, 0.02 ммоль) и CuCN (9 мг, 0.1 ммоль) в пиридине (0.5 мл) нагревают при 140°C в течение 72 ч. РС непосредственно очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основная) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.05 мин; $[M+H]^+$ = 787.28.

РМ-7: Образование *N*-оксида

Пример 760: 2-Оксид (9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-9-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16*H*-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолина

mCPBA (11 мг, 0.05 ммоль) при 0°C добавляют к р-ру соединения **Прим. 365** (30 мг, 0.04 ммоль) в ДХМ (0.5 мл), и РС нагревают до КТ и перемешивают в течение 4 ч. РС разбавляют ДХМ и гасят насыщ. водн. р-ром $Na_2S_2O_3$. Слои разделяют и водн. фазу повторно экстрагируют ДХМ (2x). Объединенные орг. экстракты промывают соляным р-ром, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислая)

с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС B: t_R = 1.03 мин; $[M+H]^+$ = 807.36.

В Таблице МС-6 ниже перечислены соединения Формулы (I), которые получают с использованием одного из описанных выше методов постмодификации (РМ), используя соответствующие исходные вещества. Условия могут незначительно отличаться.

Таблица МС-6:

Прим.	**РМ**	**SM-A (Прим.)**	**SM-B**	**t_R [мин] Метод ЖХ-МС H**	**Данные МС m/z $[M+H]^+$**
730	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-20**	0.90	982.8
731	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-13**	1.24	869.7
732	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-6**	1.45	1015.7
733	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-14**	1.27	913.7
734	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-17**	1.28	939.8
735	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-16**	0.89	926.8
736	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-11**	1.37	945.8
737	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-10**	1.24	988.8
738	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-12**	1.36	994.8 $[M-H]^-$
739	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-5**	1.37	961.8
740	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-7**	1.37	979.8
741	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-9**	1.37	1002.8
742	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-2**	1.27	930.8 $[M-H]^-$
743	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-15**	1.30	927.8
744	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-8**	1.31	962.7
745	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-19**	0.98	968.8
746	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-18**	1.28	953.8
747	РМ-1	**Прим. 726**	**SCl-3**	1.28	932.7
748	РМ-1	**Прим. 727**	**SCl-9**	1.19	978.8
749	РМ-1	**Прим. 727**	**SCl-6**	1.28	991.7
751	РМ-2	**Прим. 726**	изовалериановая кислота	1.32	875.8

Прим.	РМ	SM-A (Прим.)	SM-B	t_R [мин] Метод ЖХ-МС Н	Данные МС m/z $[M+H]^+$
752	РМ-2	**Прим. 726**	3-метоксипропа-новая кислота	1.21	877.8
753	РМ-2	**Прим. 726**	пиразинкарбо-новая кислота	1.20	897.8
755	РМ-3А	**Прим. 726**	этилхлорформиат	1.30	863.8
981	РМ-7	**Прим. 809**		1.15	926.3
982	РМ-7	**Прим. 909**		1.11	922.4
983	РМ-7	**Прим. 934**		1.10	927.3

В Таблице Примеров ниже перечислены примеры - соединения формулы (I), полученные в соответствии с описанными выше методами. Конфигурация стереоцентров, не упомянутых в названии соединения, неизвестна, однако присутствует только один эпимер.

Таблица Примеров

Прим.	Соединение Формулы (I)
1	(7R,13S,17RS)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-7-бензил-11-(3,3-диметилбутил)-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
2	(7R,13S,17S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-7-бензил-11-(2-циклогексилэтил)-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
3	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(хроман-6-ил)этил)-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид

4	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензофуран-6-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
5	(7R,13S,17RS)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-7-бензил-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-11-фенэтил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
6	(7R,13S,17RS)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-7-бензил-11-(3-(бензилокси)пропил)-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
7	(7R,13S,17S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-7-бензил-13-(циклобутилметил)-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
8	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-N-(2-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
9	(3R,9S,13RS)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-(циклопропилметил)-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
10	(3R,9S,13RS)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-(циклопентилметил)-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-

	тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
11	(3R,9S,13RS)-3-бензил-N-(2-(хроман-6-ил)этил)-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
12	(3R,9S,13RS)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
13	(3R,9S,13RS)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
14	(3R,9S,13RS)-N-(2-(бензофуран-6-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
15	(3R,9S,13RS)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
16	(3R,9S,13RS)-N-(2-(бензо[d]оксазол-2-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
17	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-5,11-

	диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
18	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-N-(2-(пиразин-2-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
19	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-N-(2-(пиримидин-4-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
20	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-N-(2-(пиримидин-5-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
21	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(3-(дифторметокси)пропил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
22	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
23	(8RS,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-5,11-диметил-N-(2-(4-метилтиазол-2-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-

	f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
24	(8RS,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-5,11-диметил-N-(2-(5-метилтиазол-2-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
25	(8RS,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(4-метоксифенэтил)-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
26	(8RS,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(3-(дифторметокси)фенэтил)-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
27	(8RS,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-N-фенэтил-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
28	(8RS,12S,18aR,21R)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-21-бензил-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
29	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(2-(5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этил)-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
30	(8S,12S,18aR,21R)-N-(2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этил)-21-бензил-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-

	имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
31	(8S,12S,18aR,21R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-21-бензил-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
32	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(8-метоксихроман-3-ил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
33	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(2-(3-метоксифенокси)этил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
34	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(2-(4-метоксифенокси)этил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
35	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(2-(7-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
36	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(7-хлор-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
37	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(7-хлор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-

	карбоксамид
38	(4aR,7R,18S,22S)-N-(2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этил)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
39	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
40	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(4-цианофенэтил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
41	(4aR,7R,18S,22S)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
42	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
43	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
44	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-

	p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
45	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
46	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(2-(2-изопропилтиазол-4-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
47	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(4-этилфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
48	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(4-(*трет*-бутил)фенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
49	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(4-бромфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
50	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-фторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
51	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3-хлорфенэтил)-13-изобутил-12-метил-

	7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
52	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3-бромфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
53	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
54	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
55	(9S,13S,19aR,22R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
56	(9S,13S,19aR,22R)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
57	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-

	c]хинолин-9-карбоксамид
58	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-фенэтил-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
59	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-фтор-4-метоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
60	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(4-метилфенэтил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
61	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3,4-диметилфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
62	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(3-метилфенэтил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
63	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,4-диметилфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
64	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-метилфенэтил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-

	гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
65	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,3-диметоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
66	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3-фторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
67	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(4-фторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
68	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
69	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
70	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

71	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
72	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
73	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(2,4,6-трифторфенэтил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
74	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,6-дифтор-4-метоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
75	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3,4-дифторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
76	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
77	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-фенэтил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-

	пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
78	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
79	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
80	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
81	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,3-диметоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
82	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(5-метилизоксазол-4-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
83	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
84	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(4-метоксифенэтил)-12-

	метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
85	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
86	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-(3,5-диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
87	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(2-(3-(2-(трифторметокси)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
88	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(2-(5-(2-(трифторметокси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
89	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
90	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-

	c]хинолин-9-карбоксамид
91	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(4-фтор-3-метоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
92	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-фтор-5-метилфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
93	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(3-метокси-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
94	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,4-дифторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
95	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(4-метокси-3-метилфенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
96	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(3-метилфенэтил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
97	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,3-дифторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-

	гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
98	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(5-метилизоксазол-3-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
99	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(4-бром-2,6-дифторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
100	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3-фтор-4-метоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
101	(7R,13S,17S)-7-бензил-N-(2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)этил)-13-изобутил-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
102	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,6-дифтор-3-метилфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
103	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(2-(изотиазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид

104	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-фтор-6-метилфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
105	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
106	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
107	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
108	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-N-фенэтил-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
109	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
110	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-

	[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
111	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(4-метоксифенэтил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
112	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(3-метилфенэтил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
113	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(3,4-дифторфенэтил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
114	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
115	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
116	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
117	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(5-

	метилизоксазол-3-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
118	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
119	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
120	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(3,5-дифторфенэтил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
121	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
122	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(4-(пиримидин-2-ил)фенэтил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
123	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(3-(пиримидин-2-ил)фенэтил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-

	c]хинолин-9-карбоксамид
124	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
125	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(3-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
126	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3,5-дифторфенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
127	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
128	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
129	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
130	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(2-(3-(3-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-

	7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
131	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
132	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
133	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-N-(4-(пиразин-2-ил)фенэтил)-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
134	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-N-(3-(пиразин-2-ил)фенэтил)-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
135	(3'S,7'S,13'R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
136	(3'S,7'S,13'R)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид

137	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-N-(4-(пиримидин-2-ил)фенэтил)-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
138	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-N-(3-(пиримидин-2-ил)фенэтил)-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
139	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
140	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
141	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(5-метилизоксазол-3-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
142	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
143	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-

	1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
144	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
145	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2,2-дифтор-2-фенилэтил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
146	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
147	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
148	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(хроман-7-ил)этил)-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
149	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
150	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(3-

	(дифторметокси)фенэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
151	(7R,13S,17RS)-7-бензил-N-(2,3-диметоксифенэтил)-13-изобутил-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
152	(3R,9S,13RS)-3-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
153	(7R,13S,17S)-7-бензил-13-изобутил-N-(4-метоксифенэтил)-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
154	(7R,13S,17S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-7-бензил-13-изобутил-14-метил-9,12,15,19-тетраоксо-11-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
155	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(2-((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
156	(3R,9S,13RS)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-7-(3-метокси-3-метилбутил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
157	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-((RS)-2-(5,5-

	диметилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
158	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)этил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
159	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
160	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
161	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-N-(2-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
162	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
163	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
164	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-

	1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
165	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
166	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-((1-(3,4-диметоксифенил)циклопропил)метил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
167	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(3-(метилсульфонил)фенэтил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
168	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(3-цианофенэтил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
169	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-N-(3-(трифторметил)фенэтил)-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
170	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(4-морфолинофенэтил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид

171	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-N-(2-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
172	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
173	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
174	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-N-(2-(4-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-1-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
175	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2,2-дифтор-2-(3-метоксифенил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
176	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
177	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-N-(2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)этил)-

	5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
178	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-N-(2-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
179	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
180	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
181	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-N-(4-(пиримидин-2-ил)фенэтил)-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
182	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-N-(2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
183	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-N-фенэтил-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
184	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(4-бромфенэтил)-11-изобутил-4-метокси-

	10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
185	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-N-(4-метоксифенэтил)-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
186	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-N-(3-метилфенэтил)-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
187	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
188	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-N-(2-(4-метокси-1H-пиразол-1-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
189	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(3-этинилфенэтил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
190	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид

191	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-(дифторметил)изоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
192	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-N-(4-метилфенэтил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
193	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-N-(4-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
194	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(3-этоксифенэтил)-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
195	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17,18-диметокси-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
196	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-фторфенэтил)-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
197	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(4-(диметиламино)фенэтил)-9-изобутил-17,18-диметокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
198	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-

	циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
199	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
200	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(3-(метокси-d3)фенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
201	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(3-этоксифенэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
202	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-N-(4-метилфенэтил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
203	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(4-(диметиламино)фенэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
204	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-фторфенэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-

	карбоксамид
205	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(3,5-диметоксифенэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
206	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
207	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(5-метоксипиридин-2-ил)этил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
208	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(фуран-2-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
209	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
210	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксипропил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
211	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-N-фенэтил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-

	тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
212	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-N-(2-((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
213	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-((RS)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
214	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
215	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(4-этилфенэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
216	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(5-метоксипентил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
217	(3R,9S,13S)-N-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенэтил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
218	(3R,9S,13S)-N-(4-амино-3-метоксифенэтил)-3-бензил-7-(2-

	циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
219	(3R,9S,13RS)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(4-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
220	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(6-метоксипиридин-2-ил)этил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
221	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)этил)-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
222	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
223	(7R,13S,17S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-7-бензил-13-изобутил-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
224	(7R,13S,17S)-7-бензил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
225	(7R,13S,17S)-7-бензил-N-(3-этоксифенэтил)-13-изобутил-11,14-диметил-

	9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
226	(7R,13S,17S)-7-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-13-изобутил-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
227	(7R,13S,17S)-7-бензил-N-(4-этилфенэтил)-13-изобутил-11,14-диметил-9,12,15,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
228	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-17-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
229	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-7,10,17-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
230	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-7,10,17-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
231	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
232	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-18-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид

233	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
234	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-17-фтор-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
235	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-7,10,16-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
236	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидронафто[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
237	(3R,9S,13S)-3-бензил-17-хлор-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
238	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидронафто[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
239	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(4-этилфенэтил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
240	(6R,12S,16S)-6-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-10,13-диметил-8,11,14,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-тетрадекагидротиено[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-16-карбоксамид

241	(6R,12S,16S)-6-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-2,10,13-триметил-8,11,14,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-тетрадекагидротиазоло[5,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-16-карбоксамид
242	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-(метокси-d3)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
243	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-(метокси-d3)-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
244	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-(метокси-d3)-N-(3-(метокси-d3)фенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
245	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(хроман-7-ил)этил)-9-изобутил-17-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
246	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-10,16-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
247	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-10,16-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид

248	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-17-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
249	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-17-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
250	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидронафто[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
251	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидронафто[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
252	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(4-этилфенэтил)-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
253	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-17-хлор-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
254	(3R,9S,13S)-3-бензил-17-хлор-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
255	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-

	циклогексилэтил)-9-изобутил-16,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
256	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16,18-диметокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
257	(3R,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
258	(3R,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
259	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-N-(4-бромфенэтил)-7-изобутил-14-метокси-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидробензо[p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
260	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-14-метокси-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-N-(2-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил)этил)-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидробензо[p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
261	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(хроман-7-ил)этил)-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
262	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(2,3-

	дигидробензофуран-6-ил)этил)-9-изобутил-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
263	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-16-метокси-9,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
264	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-9,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
265	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[4,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
266	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[4,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
267	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
268	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
269	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид

270	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-10,18-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
271	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-10,18-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
272	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-16,18-диметокси-9,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
273	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-16,18-диметокси-N-(3-метоксифенэтил)-9,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
274	(3R,9S,13RS)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-(циклопропилметил)-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
275	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(хроман-7-ил)этил)-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
276	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-9-изобутил-16,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид

277	(3R,9S,13S)-3-бензил-16-фтор-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
278	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-16-фтор-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
279	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-16-хлор-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
280	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-14-этокси-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
281	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
282	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
283	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-14-этокси-7-изобутил-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
284	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-

	(циклопентилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
285	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклогексилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
286	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклопентилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
287	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклогексилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
288	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклопентилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((SR)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
289	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклогексилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((SR)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
290	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-(циклопентилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид

291	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-(циклогексилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
292	(3RS,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклобутилметил)-9-(2-циклогексилэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
293	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-(циклопентилметил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
294	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-(циклогексилметил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
295	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-(циклопентилметил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
296	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-(циклогексилметил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
297	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((SR)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
298	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-(циклопентилметил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((SR)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
299	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-(циклогексилметил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-

	метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((SR)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
300	(3RS,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-(циклопентилметил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
301	(3RS,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-(циклогексилметил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
302	(3RS,7S,13R)-13-бензил-7-(циклобутилметил)-9-(2-циклогексилэтил)-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
303	(3RS,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
304	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(2-((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
305	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
306	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-

	карбоксамид
307	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-(циклопентилметил)-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
308	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-(циклопентилметил)-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
309	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-(циклогексилметил)-16-метокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
310	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(2-((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
311	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
312	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
313	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-(циклопентилметил)-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((R)-тетрагидро-2H-

	пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
314	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-(циклогексилметил)-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-7-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
315	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
316	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-изобутил-N-(3-(метокси-d3)фенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
317	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-16-(трифторметокси)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
318	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
319	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
320	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-(метокси-d3)фенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-

	c]хинолин-3-карбоксамид
321	(8R,14S,18S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-8-бензил-14-изобутил-12,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
322	(8R,14S,18S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-8-бензил-14-изобутил-12,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-2,2-d2-18-карбоксамид
323	(8R,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
324	(8R,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-2,2-d2-18-карбоксамид
325	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
326	(4aR,7R,18S,22S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
327	(4aR,7R,18S,22S)-N-(2-(бензо[d]оксазол-2-ил)этил)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

328	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
329	(8S,12S,18aR,21R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-21-бензил-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
330	(3S,7S,13R)-9-(2-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этил)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
331	(3S,7S,13R)-9-(2-(5-оксаспиро[3.4]октан-6-ил)этил)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
332	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
333	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
334	(3S,7S,13R)-9-(2-(2,9-диоксаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этил)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
335	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(2-(*трет*-бутокси)этил)-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-

	p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
336	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-9-(2-(3-метоксициклобутил)этил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
337	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклобутилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
338	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклобутилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
339	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-7-(проп-2-ин-1-ил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
340	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклопропилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
341	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-(циклопропилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
342	(8S,12S,18aS,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-11-метил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
343	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-11-

	метил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
344	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
345	(8R,14S,18S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-14-изобутил-15-метил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
346	(8R,14S,18S)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-15-метил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
347	(8R,14S,18S)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-14-изобутил-N-(3-(метокси-d3)фенэтил)-15-метил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
348	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-циклопропил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
349	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-18-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
350	(3S,7S,13R)-13-бензил-18-фтор-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-

	диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
351	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[5',4':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
352	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-17-изопропил-N-(3-метоксифенэтил)-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
353	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-17-изопропил-N-(3-метоксифенэтил)-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
354	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-3-(2-метоксиэтил)-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
355	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3-циклобутил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
356	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3-циклопропил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

357	(4aS,7R,18S,22S)-7-бензил-3-циклопропил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
358	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклопропилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
359	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклопропилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
360	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклобутилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
361	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-(циклобутилметил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
362	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
363	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид

364	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12,17-диизобутил-N-(3-метоксифенэтил)-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
365	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
366	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
367	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
368	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[5',4':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
369	2,2,2-трихлорэтил (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-18-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксилат
370	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(2-(5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-

	p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
371	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(3-(дифторметокси)фенэтил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
372	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13,18-диизобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
373	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-13,18-диизобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
374	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-18-изопропил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
375	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-18-изопропил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
376	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-тетрадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
377	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-12-изобутил-4,5,11-триметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-

	имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
378	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(3-бромфенэтил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
379	(8R,14S,18S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-14-изобутил-2,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидрооксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
380	(8R,14S,18S)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-2,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидрооксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
381	(8R,14S,18S)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-14-изобутил-N-(3-(метокси-d3)фенэтил)-2,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидрооксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
382	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-18-фтор-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
383	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-18-фтор-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
384	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-18-фтор-7-изобутил-N-(3-(метокси-d3)фенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-

	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
385	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-нафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-3'-карбоксамид
386	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6'-метил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-нафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-3'-карбоксамид
387	(4aR,7R,18S,22S)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
388	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-18-циклопропил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
389	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-18-циклопропил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
390	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-18-циклобутил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
391	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-18-циклобутил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-

	7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
392	(9S,13S,19aS,22R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-22-бензил-18-циклопропил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
393	(9S,13S,19aR,22R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-22-бензил-18-циклопропил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
394	(9S,13S,19aS,22R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-22-бензил-18-циклобутил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
395	(9S,13S,19aR,22R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-22-бензил-18-циклобутил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
396	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-9'-(3-метоксипропил)-6'-метил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-нафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-3'-карбоксамид
397	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(3-этоксифенэтил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
398	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-18-циклопропил-N-(3-

	(дифторметокси)фенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
399	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-18-циклопропил-N-(3-(дифторметокси)фенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
400	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-18-циклопропил-N-(3-этоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
401	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-18-циклопропил-N-(3-этоксифенэтил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
402	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-18-циклопропил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
403	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-18-циклопропил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
404	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-18-циклопропил-N-(2-(5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-

	пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
405	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-18-циклопропил-N-(2-(5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
406	(7S,11S,21R,23aR)-21-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-8,16-диметил-6,9,13,23-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,20,21,22,23,23a-гексадекагидро-2H-оксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
407	(7S,11S,21R,23aR)-21-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-8,16-диметил-6,9,13,23-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,20,21,22,23,23a-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3,4-f]оксазоло[5',4':4,5]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
408	(8R,14S,18S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-8-бензил-2,2-дифтор-14-изобутил-12,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
409	(8R,14S,18S)-8-бензил-2,2-дифтор-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
410	(8R,14S,18S)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-14-изобутил-2,15-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидрооксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
411	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-18-фтор-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-

	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
412	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
413	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
414	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(3-(дифторметокси)фенэтил)-13-изобутил-18-(2-метоксиэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
415	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этил)-13-изобутил-18-(2-метоксиэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
416	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3-(2-гидроксиэтил)-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
417	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-циклопропил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-

	f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
418	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-циклопропил-N-(3-этоксифенэтил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
419	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-циклопропил-N-(3-(дифторметокси)фенэтил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
420	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-циклопропил-N-(2-(5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)этил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
421	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-циклопропил-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
422	(8R,14S,18S)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-N-(3-(1,1-дифторэтил)фенэтил)-14-изобутил-2,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидрооксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
423	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-3,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-3H,15H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-e]индазол-8-карбоксамид
424	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-3,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-

	6,7,8,9,10,11,12,13,15,16,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-3H-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-e]индазол-8-карбоксамид
425	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-(циклопропилметил)-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
426	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-(циклопропилметил)-N-(3-(дифторметокси)фенэтил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
427	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-17-(циклопропилметил)-N-(3-этоксифенэтил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
428	(8S,12S,18aR,21R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-21-бензил-17-(циклопропилметил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
429	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-3,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-3H,15H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-e]индазол-8-карбоксамид
430	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
431	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-9-(3-

	метоксипропил)-6,10-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
432	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-(циклопентилметил)-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
433	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
434	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
435	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-(циклопентилметил)-4,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,15,16,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3,4-f]оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
436	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-(циклопентилметил)-4,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
437	(8S,12S,18aS,21R)-21-бензил-12-(циклопентилметил)-4,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид

438	(3'R,9'S,13'S)-3'-бензил-9'-изобутил-16'-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7',10'-диметил-5',8',11',15'-тетраоксо-2',3',4',5',8',9',10',11',12',13',14',15'-додекагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,6'-пиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-13'-карбоксамид
439	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-18'-фтор-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
440	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-18'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
441	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
442	(3'R,9'S,13'S)-3'-бензил-9'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-7',10'-диметил-5',8',11',15'-тетраоксо-2',3',4',5',8',9',10',11',12',13',14',15'-додекагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,6'-пиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-13'-карбоксамид
443	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-3-фтор-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
444	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4,10-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
445	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-

	ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-9-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
446	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
447	(8R,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-2,3,7,8,9,10,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидро-12H-спиро[бензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11,1'-циклопропан]-18-карбоксамид
448	(3'R,9'S,13'S)-3'-бензил-9'-изобутил-7',10'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5',8',11',15'-тетраоксо-2',3',4',5',8',9',10',11',12',13',14',15'-додекагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,6'-пиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-13'-карбоксамид
449	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
450	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,19,20-гексадекагидробензофуро[4,5-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
451	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3-(3-гидроксипропил)-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
452	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3-(3-гидроксипропил)-22-изобутил-21-метил-

	N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
453	(3'S,7'S,13'R)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
454	(3'S,7'S,13'R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
455	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-11-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-октадекагидро-15H-бензофуро[7,6-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
456	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-11-метил-6,10,13,19-тетраоксо-3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-октадекагидро-15H-бензофуро[7,6-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
457	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-9'-(2-метоксиэтил)-N-(3-метоксифенэтил)-6'-метил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-нафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-3'-карбоксамид
458	2,2,2-трихлорэтил (9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-9-((2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)карбамоил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-18H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-

	c]хинолин-18-карбоксилат
459	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12,18-диметил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
460	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
461	(9S,13S,19aR,22R)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
462	(9S,13S,19aS,22R)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
463	(9S,13S,19aR,22R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
464	(9S,13S,19aS,22R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
465	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-

	[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
466	(7S,11S,17aR,20R)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
467	(7S,11S,17aS,20R)-N-(3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
468	(7S,11S,17aR,20R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
469	(7S,11S,22R,24aR)-22-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,24-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-2H-пиридо[2,1-f]пиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
470	(7S,11S,22R,24aR)-22-бензил-7-изобутил-8-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,9,13,24-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-2H-пиридо[2,1-f]пиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
471	(9'R,15'S,19'S)-9'-бензил-15'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-13',16'-диметил-11',14',17',21'-тетраоксо-8',9',10',11',14',15',16',17',18',19',20',21'-додекагидро-13'H-спиро[циклопропан-1,12'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-h]хинолин]-19'-карбоксамид
472	(9S,13S,19aR,22R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-

	7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
473	(9S,13S,19aS,22R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
474	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
475	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-3-(пиридин-3-илсульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
476	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
477	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
478	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид

479	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-3-((5-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)-21-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
480	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
481	(9S,13S,19aR,22R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
482	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
483	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
484	(7S,11S,22R,24aR)-22-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-7-изобутил-8-метил-6,9,13,24-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,21,22,23,24,24a-гексадекагидро-2H-пиридо[2,1-f]пиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
485	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-12-изобутил-5,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-5H,15H-имидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-

	f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
486	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
487	(9S,13S,19aR,22S)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
488	(3'R,9'S,13'S)-3'-бензил-9'-изобутил-17'-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7',10'-диметил-5',8',11',15'-тетраоксо-2',3',4',5',8',9',10',11',12',13',14',15'-додекагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,6'-пиридо[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-13'-карбоксамид
489	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
490	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-12-изобутил-3,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-3H,15H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-e]индазол-8-карбоксамид
491	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-12-изобутил-11-метил-6,10,13,19-тетраоксо-3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-октадекагидро-15H-бензофуро[7,6-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
492	(1r,3S,3'S,7'S,13'R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-13'-бензил-7'-изобутил-3-метокси-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-

	нафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-3'-карбоксамид
493	(1r,3S,3'S,7'S,13'R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-13'-бензил-7'-изобутил-3-метокси-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
494	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин]-3'-карбоксамид
495	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-1,2',3,3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-тетрадекагидро-1'H-спиро[инден-2,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
496	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-N-(4-(пиримидин-2-ил)фенэтил)-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
497	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-3-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
498	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-3-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
499	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-3-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-

	7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
500	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-3-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
501	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-3-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
502	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-N-(3-(пиримидин-2-ил)фенэтил)-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
503	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9,10,10-тетраметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
504	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
505	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
506	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-12-этил-13-изобутил-N-(2-(3-

	метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
507	(3S,7S,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
508	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-циклопропил-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
509	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-18-фенил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
510	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-18-фенил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
511	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
512	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
513	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-

	7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
514	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
515	(7S,11S,17aRS,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-11-изобутил-3-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:4',3'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
516	(7S,11S,17aRS,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-11-изобутил-3-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:4',3'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
517	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-3-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:2',3'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
518	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-11-изобутил-3-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:2',3'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
519	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид

520	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
521	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
522	(9S,13S,19aR,22R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-22-бензил-3-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
523	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
524	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-18-фенил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
525	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-18-фенил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
526	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-11-изобутил-3-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-

	дипиридо[2,1-f:4',3'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
527	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-хлор-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
528	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-хлор-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
529	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-11-изобутил-3-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:2',3'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
530	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]изохинолин-3-карбоксамид
531	(8R,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидробензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
532	(8R,14S,18S)-8-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-14-изобутил-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидробензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
533	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-

	карбоксамид
534	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-6-фтор-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
535	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-6-фтор-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
536	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-17-фенил-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
537	(73S,4R,9S,13S)-4-бензил-16-фтор-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-6,8,11,15-тетраоксо-2-окса-5,10,14-триаза-1(3,4)-хинолина-7(3,1)-пирролидинациклопентадекафан-13-карбоксамид
538	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-14-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-2-фенил-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-пиразино[2,1-f]пиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
539	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-10-((4,4-дифторциклогексил)метил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
540	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-10-((4,4-дифторциклогексил)метил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-

	c]хинолин-3-карбоксамид
541	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
542	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-14-метокси-8-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,9,13,22-тетраоксо-2-фенил-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-пиразино[2,1-f]пиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
543	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
544	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
545	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
546	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
547	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-10-изопропил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-

	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
548	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7,10-диизобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
549	(7S,11S,20R,22aS)-20-бензил-7-изобутил-14-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-2-фенил-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-пиразино[2,1-f]пиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
550	(7S,11S,20R,22aS)-20-бензил-7-изобутил-14-метокси-8-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,9,13,22-тетраоксо-2-фенил-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-пиразино[2,1-f]пиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
551	(8R,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,13,14,15,16,17,18,19,20-додекагидро-12H-спиро[бензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11,1'-циклопропан]-18-карбоксамид
552	(8R,14S,18S)-8-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-14-изобутил-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,13,14,15,16,17,18,19,20-додекагидро-12H-спиро[бензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11,1'-циклопропан]-18-карбоксамид
553	(8R,14S,18S)-8-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-14-изобутил-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,13,14,15,16,17,18,19,20-додекагидро-12H-спиро[бензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11,1'-циклопропан]-18-карбоксамид

554	(8R,14S,18S)-8-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-14-изобутил-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,13,14,15,16,17,18,19,20-додекагидро-12H-спиро[бензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11,1'-циклопропан]-18-карбоксамид
555	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]изохинолин]-3'-карбоксамид
556	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]изохинолин]-3'-карбоксамид
557	(3R,6S,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-((4,4-дифторциклогексил)метил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
558	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-((4,4-дифторциклогексил)метил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
559	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)этил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
560	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-N-(2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)этил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-

	пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
561	(8R,14S,18S)-8-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-14-изобутил-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидробензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
562	(8R,14S,18S)-8-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-14-изобутил-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидробензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
563	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
564	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((бензилокси)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
565	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
566	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-10-(2-метоксиэтил)-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
567	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-

	дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
568	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-N-(2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)этил)-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
569	(7S,11S,19bRS,22R)-22-бензил-11-изобутил-4-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,9,12,20-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,19b,20,21,22,23-тетрадекагидро-14H-пиридо[3',4':16,17][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[6,7-a]изохинолин-7-карбоксамид
570	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-2,7-диизобутил-14-метокси-8-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-пиразино[2,1-f]пиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
571	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
572	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
573	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-6,9,10-триметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
574	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-

	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
575	(8R,11RS,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-2,11,12,15-тетраметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидробензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
576	(8R,11RS,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-2,11,12,15-тетраметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидробензофуро[7,6-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
577	(3R,6S,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
578	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2-(бензилокси)этил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
579	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-10-(2-(бензилокси)этил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
580	(7'S,11'S,17a'R,20'R)-20'-бензил-11'-изобутил-4'-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-2',10'-диметил-5',9',12',18'-тетраоксо-5',6',7',8',9',10',11',12',14',15',17',17a',18',19',20',21'-гексадекагидроспиро[циклопропан-1,16'-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-7'-карбоксамид
581	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-(метокси-d3)-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-

	5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
582	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
583	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
584	(13S,4R,10S,14S)-4-бензил-14-изобутил-74-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-13-метил-2,8,12,15-тетраоксо-6-окса-3,9,13-триаза-1(3,1)-пирролидина-7(1,2)-бензенациклопентадекафан-10-карбоксамид
585	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
586	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-17,18-диметокси-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
587	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-15-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
588	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-15-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидробензо[p][1,4]оксазино[3,4-

	f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
589	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
590	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
591	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-14-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
592	(7S,11S,17aS,20R)-20-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-11-изобутил-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
593	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-11-изобутил-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
594	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-11-изобутил-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
595	(3S,7S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид

596	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(хроман-7-ил)этил)-7-(2-циклогексилэтил)-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
597	(3R,9S,13S)-3-бензил-7-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-9-изобутил-17,18-диметокси-10-метил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
598	(8R,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидрооксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
599	(3S,7S,13R)-13-бензил-N-(2-(хроман-7-ил)этил)-9-(2-циклогексилэтил)-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
600	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(2-циклогексилэтил)-N-(2-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
601	(7S,11S,20R,22aS)-20-бензил-7-изобутил-14,16-диметокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
602	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-14,16-диметокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
603	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-

	5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
604	(4aS,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
605	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-2-этил-7-изобутил-14-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
606	(4aS,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
607	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
608	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
609	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-14,16-диметокси-8-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
610	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(2-

	циклогексилэтил)-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
611	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-7-изобутил-2-изопропил-14-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
612	(7S,11S,20R,22aR)-20-бензил-2,7-диизобутил-14-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
613	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-3,22-диизобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
614	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
615	(8S,12S,18aS,21R)-21-бензил-12-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
616	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-16-(дифторметокси)-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид

617	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3,22-диизобутил-21-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
618	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(3,5-диметоксифенэтил)-22-изобутил-3-изопропил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
619	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12,17-диизобутил-N-(3-метоксифенэтил)-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
620	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12,17-диизобутил-4,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
621	(8S,12S,18aS,21R)-21-бензил-12,17-диизобутил-4,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
622	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13,18-диизобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
623	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-3-изопропил-21-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-

	p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
624	(4aRS,7R,17S,21S)-7-бензил-21-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12,20-диметил-5,15,19,22-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,15,16,17,18,19,20,21,22-гексадекагидроизоксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-17-карбоксамид
625	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(3-(дифторметокси)фенэтил)-12-изобутил-4,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,15,16,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3,4-f]оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
626	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-9-(3-фенилпропил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
627	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-3-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
628	(8'R,14'S,18'S)-8'-бензил-14'-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-2',12',15'-триметил-10',13',16',20'-тетраоксо-7',8',9',10',13',14',15',16',17',18',19',20'-додекагидро-12'H-спиро[циклопропан-1,11'-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-18'-карбоксамид
629	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-3,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-изоксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
630	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-(циклопентилметил)-3,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-изоксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-

	f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
631	(8S,12S,18aS,21R)-21-бензил-12-(циклопентилметил)-3,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-изоксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
632	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-12-изобутил-4,11-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
633	(1r,3S,3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-3-метокси-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-нафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-3'-карбоксамид
634	(8S,12S,18aR,21R)-21-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-12-изобутил-3,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-изоксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
635	(8S,12S,18aS,21R)-21-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-12-изобутил-3,11-диметил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-изоксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-8-карбоксамид
636	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2,6-дифторфенэтил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
637	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-

	пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
638	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-3-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
639	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
640	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
641	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
642	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
643	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
644	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-

	5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
645	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-[1,4]оксазино[3',4':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
646	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-12-этил-13-изобутил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
647	(3R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-17-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[4,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
648	(3'R,9'S,13'S)-3'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-9'-изобутил-17'-метокси-7',10'-диметил-5',8',11',15'-тетраоксо-2',3',4',5',8',9',10',11',12',13',14',15'-додекагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,6'-пиридо[4,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-13'-карбоксамид
649	(3'R,9'S,13'S)-3'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9'-изобутил-17'-метокси-7',10'-диметил-5',8',11',15'-тетраоксо-2',3',4',5',8',9',10',11',12',13',14',15'-додекагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,6'-пиридо[4,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-13'-карбоксамид
650	(3'R,9'S,13'S)-3'-бензил-9'-изобутил-17'-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7',10'-диметил-5',8',11',15'-тетраоксо-2',3',4',5',8',9',10',11',12',13',14',15'-додекагидро-7'H-спиро[циклопропан-1,6'-пиридо[4,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-13'-карбоксамид
651	(7S,11S,20R,22aR)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-20-бензил-14-

	фтор-7-изобутил-8-метил-6,9,13,22-тетраоксо-1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13,19,20,21,22,22a-гексадекагидро-2H-бензо[p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-11-карбоксамид
652	(7S,11S,17aRS,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-3-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:4',3'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
653	(8S,12S,18aR,21R)-N-(4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенэтил)-21-бензил-12-изобутил-11-метил-6,10,13,19-тетраоксо-6,7,8,9,10,11,12,13,16,17,18,18a,19,20,21,22-гексадекагидро-15H-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p]пиридо[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-4,4-d2-8-карбоксамид
654	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-нафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-3'-карбоксамид
655	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
656	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
657	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-(метокси-d3)-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-

	карбоксамид
658	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
659	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-(метокси-d3)-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
660	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-6-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
661	(3R,6S,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-6-((4,4-дифторциклогексил)метил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
662	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-6-((4,4-дифторциклогексил)метил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
663	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-16,16-дифтор-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
664	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-11-изобутил-4-(метокси-d3)-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-

	5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
665	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
666	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-11-изобутил-4-(метокси-d3)-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
667	(7S,11S,17aS,20R)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-N-(2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)этил)-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
668	(7'S,11'S,17a'R,20'R)-20'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11'-изобутил-4'-метокси-10'-метил-5',9',12',18'-тетраоксо-5',6',7',8',9',10',11',12',14',15',17',17a',18',19',20',21'-гексадекагидроспиро[циклопропан-1,16'-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-7'-карбоксамид
669	(7'S,11'S,17a'S,20'R)-20'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11'-изобутил-4'-метокси-10'-метил-5',9',12',18'-тетраоксо-5',6',7',8',9',10',11',12',14',15',17',17a',18',19',20',21'-гексадекагидроспиро[циклопропан-1,16'-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-7'-карбоксамид
670	(7S,11S,17aS,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-16-фенил-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид

671	(7S,11S,17aS,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-16-фенил-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
672	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-16-фенил-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
673	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-16-фенил-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
674	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-18-фенил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
675	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-18-фенил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
676	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-18-фенил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
677	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-18-фенил-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-

	пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
678	(7S,11S,19aR,22R)-22-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,9,12,20-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,19,19a,20,21,22,23-тетрадекагидро-14H-пиридо[3',4':16,17][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[7,6-b]изохинолин-7-карбоксамид
679	(7S,11S,19bR,22R)-22-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,9,12,20-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,19b,20,21,22,23-тетрадекагидро-14H-пиридо[3',4':16,17][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[6,7-a]изохинолин-7-карбоксамид
680	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
681	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
682	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-6-((4,4-дифторциклогексил)метил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
683	(7'S,11'S,17a'R,20'R)-20'-бензил-11'-изобутил-4'-метокси-2',10'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5',9',12',18'-тетраоксо-5',6',7',8',9',10',11',12',14',15',17',17a',18',19',20',21'-гексадекагидроспиро[циклопропан-1,16'-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-7'-карбоксамид
684	(7'S,11'S,17a'S,20'R)-20'-бензил-11'-изобутил-4'-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-2',10'-диметил-5',9',12',18'-тетраоксо-5',6',7',8',9',10',11',12',14',15',17',17a',18',19',20',21'-

	гексадекагидроспиро[циклопропан-1,16'-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-7'-карбоксамид
685	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-11-изобутил-4-(метокси-d3)-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
686	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
687	(3R,9S,13S)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
688	(3R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-9-изобутил-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидробензо[p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
689	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
690	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
691	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-

	2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
692	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
693	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(циклопентилметил)-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
694	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-10-(циклопентилметил)-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
695	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-10-(нафталин-1-илметил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
696	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(циклогексилметил)-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
697	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(циклогексилметил)-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид

698	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-10-(нафталин-1-илметил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
699	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2,2-дифторэтил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
700	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(((S)-хроман-3-ил)метил)-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
701	(3S,7S,13R)-9-(2-циклогексилэтил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-13-(пиридин-2-илметил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
702	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-((2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
703	(3S,7S,13R)-13-(бензо[b]тиофен-3-илметил)-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-9-(2-((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)этил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
704	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(((S)-хроман-3-ил)метил)-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид

705	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(((R)-хроман-3-ил)метил)-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
706	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(((R)-6,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
707	(3S,7S,13R)-13-бензил-9-(((S)-6,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-7-изобутил-6-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
708	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
709	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(циклогексилметил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
710	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-циклопентил-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
711	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-3,3-дифтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-

	[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
712	(3S,7S,13R)-N-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-13-бензил-9-(((R)-хроман-3-ил)метил)-7-изобутил-6-метил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
713	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((бензилокси)метил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
714	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((бензилокси)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
715	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-10-((бензилокси)метил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
716	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-10-((бензилокси)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
717	(3S,7S,10RS,13R)-13-бензил-10-(*трет*-бутоксиметил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
718	(3S,7S,10RS,13R)-13-бензил-10-(гидроксиметил)-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
719	(3S,7S,10RS,13R)-13-бензил-10-(*трет*-бутоксиметил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-

	p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
720	(3S,7S,10RS,13R)-13-бензил-10-(гидроксиметил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидронафто[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
721	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-циклопентил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
722	(3S,7S,10R,13R)-10,13-дибензил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
723	(3S,7S,10S,13R)-10,13-дибензил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
724	(3R,6RS,9S,13S)-3-бензил-6-((бензилокси)метил)-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
725	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-21-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
726	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-

	f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
727	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
728	(8R,14S,18S)-8-бензил-12-(2-циклогексилэтил)-N-(3-((RS)-1-гидроксиэтил)фенэтил)-14-изобутил-2,15-диметил-10,13,16,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидрооксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
729	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-(фенилсульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
730	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-3-((3-морфолинопропил)сульфонил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
731	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-3-(метилсульфонил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
732	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-((3-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
733	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-3-((2-метоксиэтил)сульфонил)-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-

	2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
734	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)сульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
735	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3-((2-(диметиламино)этил)сульфонил)-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
736	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3-(бензилсульфонил)-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
737	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-((2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)сульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
738	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-((хинолин-8-илметил)сульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
739	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-3-((3-метоксифенил)сульфонил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

740	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-3-((2-фтор-5-метоксифенил)сульфонил)-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
741	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-3-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
742	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-(пиридин-3-илсульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
743	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-3-((3-метоксипропил)сульфонил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
744	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-3-((5-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
745	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-3-((2-морфолиноэтил)сульфонил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
746	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)сульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-

	p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
747	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-(пиридин-2-илсульфонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
748	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-18-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
749	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-18-((3-(трифторметокси)фенил)сульфонил)-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
750	(4aR,7R,18S,22S)-3-ацетил-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
751	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-3-(3-метилбутаноил)-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
752	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-3-(3-метоксипропаноил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид

753	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-(пиразин-2-карбонил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
754	метил (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-18-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксилат
755	этил (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-18-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксилат
756	тетрагидро-2H-пиран-4-ил (4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-18-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксилат
757	*трет*-бутил (((4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-18-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-3H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-ил)(оксо)(фенил)-l6-сульфанилиден)карбамат
758	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-22-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-3-(фенилсульфонимидоил)-2,3,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидро-1H-нафто[1,2-p]пиразино[2,1-f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
759	(4aR,7R,18S,22S)-7-бензил-N-(3-цианофенэтил)-22-изобутил-21-метил-5,16,20,23-тетраоксо-1,2,4,4a,5,6,7,8,16,17,18,19,20,21,22,23-гексадекагидронафто[1,2-p][1,4]оксазино[3,4-

	f][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
760	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-9-((3-метоксифенэтил)карбамоил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин 2-оксид
761	(8'R,14'S,18'S)-8'-бензил-14'-изобутил-2',12',15'-триметил-10',13',16',20'-тетраоксо-N-(2-(3-фенилизоксазол-5-ил)этил)-7',8',9',10',13',14',15',16',17',18',19',20'-додекагидро-12'H-спиро[циклопропан-1,11'-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-18'-карбоксамид
762	(8'R,14'S,18'S)-8'-бензил-14'-изобутил-N-(2-(3-изопропилизоксазол-5-ил)этил)-2',12',15'-триметил-10',13',16',20'-тетраоксо-7',8',9',10',13',14',15',16',17',18',19',20'-додекагидро-12'H-спиро[циклопропан-1,11'-оксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин]-18'-карбоксамид
763	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
764	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
765	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-6,7,10-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
766	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-

	дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
767	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
768	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-6,7,10-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
769	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
770	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
771	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,7,10-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
772	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,7,10,18-тетраметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
773	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-этил-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид

774	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-этил-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
775	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(2,2-дифторэтил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
776	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
777	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
778	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(4-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
779	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(4-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
780	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
781	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-

	5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
782	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
783	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
784	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-этил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
785	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(2,2-дифторэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
786	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
787	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(4-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
788	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-6,9,10-

	триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидроимидазо[1',2':1,6]пиридо[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
789	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидроимидазо[1',2':1,6]пиридо[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
790	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидроимидазо[1',2':1,6]пиридо[2,3-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-3-карбоксамид
791	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
792	(3R,6S,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
793	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
794	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-

	карбоксамид
795	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
796	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-5,12-диметил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-9-карбоксамид
797	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
798	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
799	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
800	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9,10-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
801	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-10-(2,2-дифторэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-

	тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
802	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-10-(2,2-дифторэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
803	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-10-этил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
804	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
805	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
806	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
807	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид

808	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
809	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
810	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
811	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
812	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
813	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-

	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
814	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
815	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
816	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
817	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-20'-фтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
818	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
819	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2,2-дифторэтил)-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-

	карбоксамид
820	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
821	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
822	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-2,12-диметил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
823	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-13-изобутил-5,12-диметил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-9-карбоксамид
824	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-6,9,10,20-тетраметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
825	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,10,20-тетраметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
826	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9,10,20-тетраметил-1,5,8,11-тетраоксо-

	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
827	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
828	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-((S)-2-гидрокси-2-фенилэтил)-6,9-диизобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
829	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-5-фтор-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
830	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-N-(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
831	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,2-дифторэтил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
832	(7S,11S,17aR,20R)-N-(2-(2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)этил)-20-бензил-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
833	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-

	ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
834	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(4-этинил-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
835	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
836	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(4-циано-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10-диметил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
837	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(4-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
838	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-3,3,20'-трифтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
839	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-3,3,20'-трифтор-7'-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-

	[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
840	(3S,7S,10R,13R)-N-(2-(2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)этил)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
841	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-3,3,20'-трифтор-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
842	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-N-((S)-2-гидрокси-2-фенилэтил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
843	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(2-(6-метоксипиридин-3-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
844	(3S,7S,10R,13R)-N-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)этил)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
845	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(3-метоксипропил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид

846	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-N-(3-(трифторметокси)пропил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
847	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(2-(5-метоксипиридин-2-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
848	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-((S)-2-гидрокси-2-фенилэтил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
849	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
850	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(3-(дифторметокси)пропил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
851	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-10-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
852	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-18-(5-фторпиридин-2-ил)-13-изобутил-12-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-

	пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
853	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-18-(5-фторпиридин-2-ил)-13-изобутил-N-(3-метоксифенэтил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиразино[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
854	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-((4,4-дифторциклогексил)метил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
855	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2-феноксиэтил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
856	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2-феноксиэтил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
857	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(циклобутоксиметил)-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
858	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(2-(циклогексилокси)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
859	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид

860	(7S,11S,14R,17R)-17-бензил-11-изобутил-4-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-2,10,13,14-тетраметил-5,9,12,15-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-тетрадекагидропиримидо[5,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
861	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-6-((3-метоксиизоксазол-5-ил)метил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
862	(7S,11S,14R,17R)-17-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-2,10,13,14-тетраметил-5,9,12,15-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18-тетрадекагидропиримидо[5,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
863	(7S,11S,18aR,21R)-21-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-11-изобутил-4-метокси-10-метил-5,9,12,19-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,18a,19,20,21,22-октадекагидроазепино[2,1-f]пиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
864	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-6-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
865	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(*трет*-бутил)-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
866	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(*трет*-бутил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
867	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-6-((3-(4-(2-метоксиэтил)фенил)-1,2,4-

	оксадиазол-5-ил)метил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
868	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-6-((3-(4-(2-метоксиэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
869	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-11-изобутил-2,4-диметокси-10-метил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
870	(7S,11S,17aR,20R)-20-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-11-изобутил-2,4-диметокси-10-метил-5,9,12,18-тетраоксо-5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,17a,18,19,20,21-гексадекагидро-14H-дипиридо[2,1-f:3',4'-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-7-карбоксамид
871	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(4-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-6-((3-(4-(2-метоксиэтил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
872	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин]-3'-карбоксамид
873	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7,10,18-триметил-6-неопентил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
874	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-N-(2-

	(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-6-фенэтил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
875	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(3-метоксифенэтил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-фенэтил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
876	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-6-неопентил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
877	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(2-этоксиэтил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
878	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-6-неопентил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
879	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-10-((3-метоксиизоксазол-5-ил)метил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
880	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-10-((3-метоксиизоксазол-5-ил)метил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
881	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(2-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-

	p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
882	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
883	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(2-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
884	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(2-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
885	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-10-((4-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
886	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((3-(*трет*-бутил)изоксазол-5-ил)метил)-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид
887	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-20-фтор-10-(2-(3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-3-карбоксамид

888	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-13-изобутил-2,12-диметил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
889	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
890	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
891	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-((S)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-гидроксиэтил)-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
892	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-((R)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-гидроксиэтил)-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
893	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-10-(2,2-дифторэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид

894	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2-этоксиэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
895	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2-этоксиэтил)-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
896	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-10-(2-этоксиэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
897	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
898	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
899	(9S,13S,19aR,22S)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
900	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7'-изобутил-6',9',20'-триметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-

	1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин]-3'-карбоксамид
901	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-7'-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6',9',20'-триметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин]-3'-карбоксамид
902	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
903	(3R,6R,9S,13S)-N-(2-(2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)этил)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
904	(3'S,7'S,13'R)-N-(2-(2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)этил)-13'-бензил-7'-изобутил-6',9',20'-триметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин]-3'-карбоксамид
905	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
906	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-

	карбоксамид
907	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
908	(3S,7S,10R,13R)-N-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)этил)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
909	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,17-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
910	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-6-(2-этоксиэтил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
911	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
912	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
913	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2-этоксиэтил)-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-

	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
914	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2-этоксиэтил)-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
915	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-10-(2-этоксиэтил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
916	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
917	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((3-(5-фторпиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
918	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
919	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-

	2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
920	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-13-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,12-диметил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
921	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-10-((3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
922	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-3,3,20'-трифтор-7'-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
923	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-7-изобутил-6,9,17-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
924	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
925	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-N-(3-(трифторметокси)пропил)-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид

926	(1r,3S,3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-7'-изобутил-3-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
927	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9,17-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
928	(9S,13S,19aS,22R)-22-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-13-изобутил-2,12-диметил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
929	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2-этоксиэтил)-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
930	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-13-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин-9-карбоксамид
931	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2,2-дифторэтил)-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
932	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2,2-дифторэтил)-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-

	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
933	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-10-(2,2-дифторэтил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
934	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
935	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7-изобутил-6,9,17-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
936	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9,17-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
937	(3S,7S,10R,13R)-N-(2-(2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)этил)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
938	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-

	оксадиазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
939	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
940	(3S,7S,10S,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
941	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
942	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
943	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-((R)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-гидроксиэтил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
944	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(3-(дифторметокси)пропил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид

945	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
946	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2,2-дифторэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
947	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2,2-дифторэтил)-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
948	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
949	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7,10-диметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
950	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
951	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-

	[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
952	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-3,3-дифтор-7'-изобутил-6',9',20'-триметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин]-3'-карбоксамид
953	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-3,3-дифтор-7'-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6',9',20'-триметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин]-3'-карбоксамид
954	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-3,3-дифтор-7'-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6',9',20'-триметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин]-3'-карбоксамид
955	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-3,3-дифтор-7'-изобутил-6',9',20'-триметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин]-3'-карбоксамид
956	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
957	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
958	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-7-

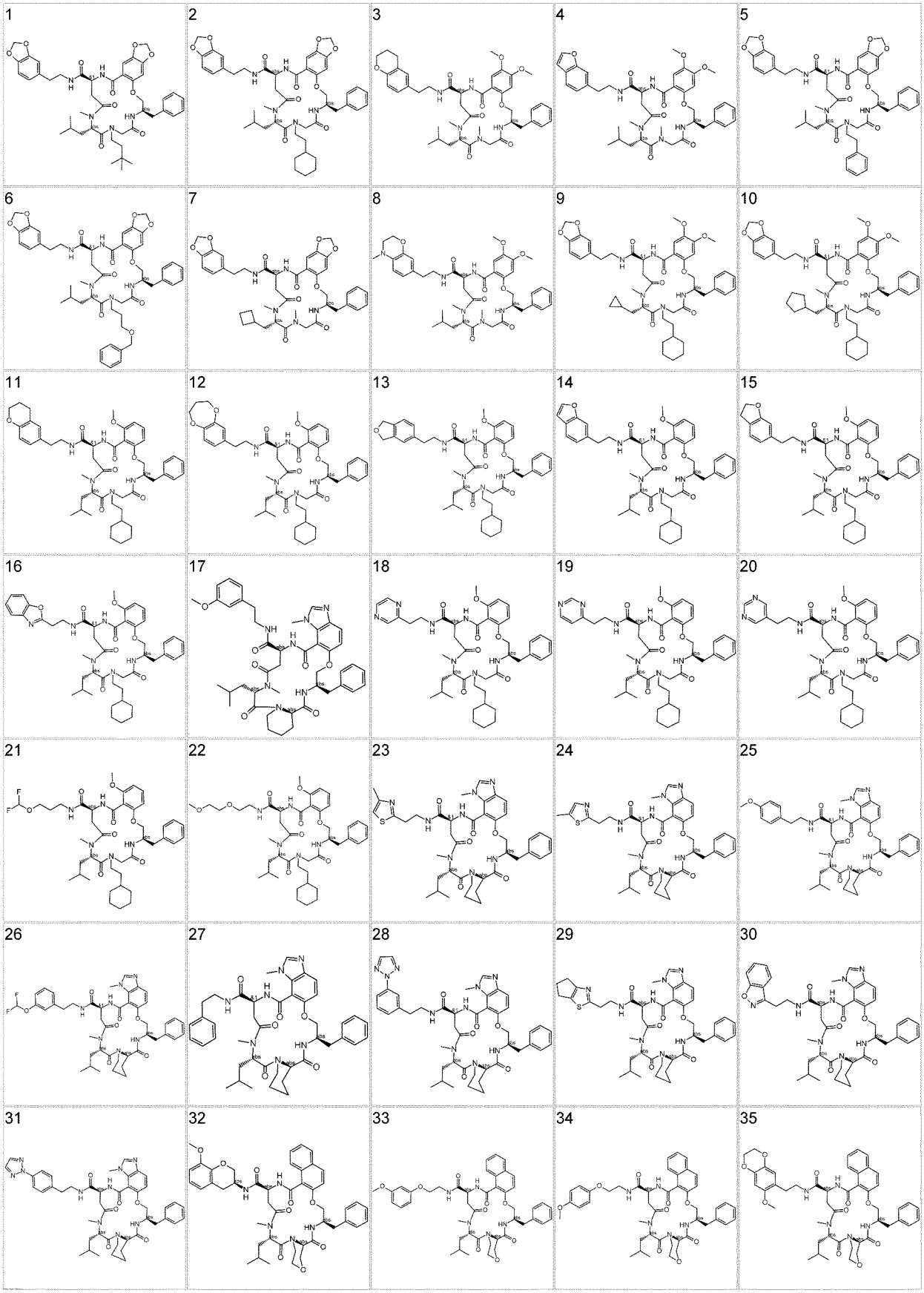
	изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
959	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(5-циклопропил-2H-тетразол-2-ил)этил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
960	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
961	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-6-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
962	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
963	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-20'-фтор-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
964	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-

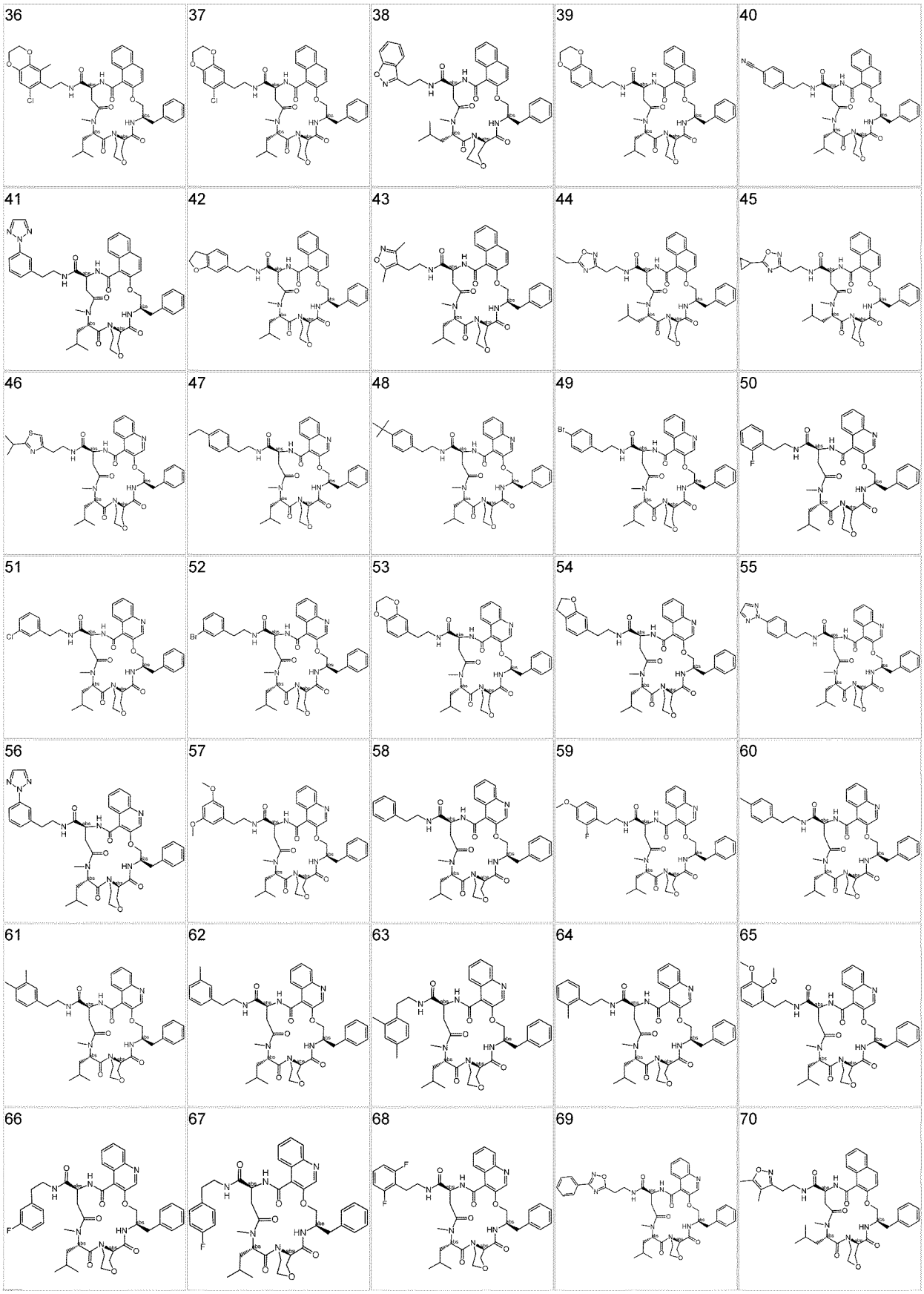
	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
965	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-N-(2-(3-метилизоксазол-5-ил)этил)-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
966	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-((R)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-гидроксиэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
967	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2,2-дифторэтил)-20-фтор-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
968	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(2,2-дифторэтил)-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-9-изобутил-16-метокси-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
969	(3'S,7'S,13'R)-13'-бензил-3,3,20'-трифтор-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7'-изобутил-6',9'-диметил-1',5',8',11'-тетраоксо-2',3',4',5',6',7',8',9',11',12',13',14'-додекагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,10'-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин]-3'-карбоксамид
970	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-(2,2-дифторэтил)-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7-изобутил-6,9,20-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-

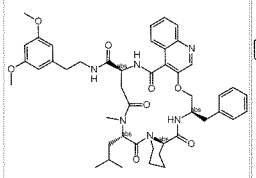
	[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]изохинолин-3-карбоксамид
971	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
972	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-10-((5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-20-фтор-7-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
973	(9S,13S,19aR,22R)-22-бензил-5-фтор-N-(2-(4-фтор-3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-13-изобутил-12-метил-7,11,14,20-тетраоксо-7,8,9,10,11,12,13,14,17,18,19,19a,20,21,22,23-гексадекагидро-16H-пиридо[2',1':6,7][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-9-карбоксамид
974	(8R,11RS,14S,18S)-8-бензил-14-изобутил-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-2,12,15-триметил-10,13,16,20-тетраоксо-11-(2,2,2-трифторэтил)-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-тетрадекагидрооксазоло[4',5':5,6]бензо[1,2-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-18-карбоксамид
975	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-N-(2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-6,9,17-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
976	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-N-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-10-(2-этоксиэтил)-20-фтор-7-изобутил-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин-3-карбоксамид
977	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-

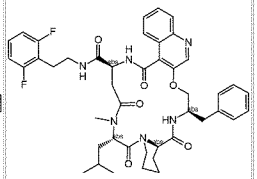
	метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-6-(2-((5-метилпиразин-2-ил)окси)этил)-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
978	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-6-(2-((2-метоксипиридин-4-ил)окси)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
979	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(циклопропилметил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
980	(3R,6R,9S,13S)-3-бензил-6-(циклобутилметил)-9-изобутил-16-метокси-N-(2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)-7,10,18-триметил-5,8,11,15-тетраоксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидропиридо[3,4-p][1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецин-13-карбоксамид
981	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-3-((2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)карбамоил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[17,16-c]хинолин 17-оксид
982	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-7-изобутил-3-((2-(3-метоксиизоксазол-5-ил)этил)карбамоил)-6,9,17-триметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин 18-оксид
983	(3S,7S,10R,13R)-13-бензил-20-фтор-7-изобутил-3-((2-(3-метокси-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)карбамоил)-6,9-диметил-1,5,8,11-тетраоксо-10-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагидро-[1]окса[4,7,10,14]тетраазациклогептадецино[16,17-f]хинолин 18-оксид

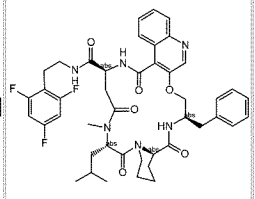
Таблица 3: Структуры соединений Примеров 1 - 764

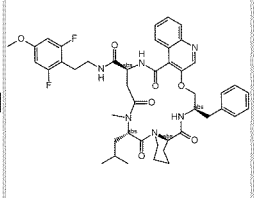


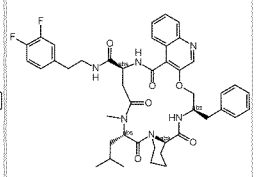

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70

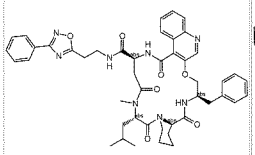
71 

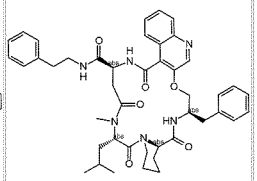
72 

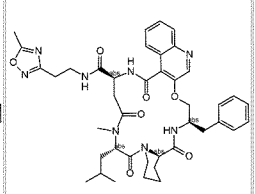
73 

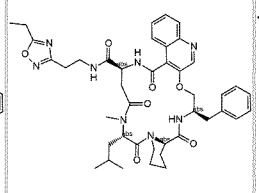
74 

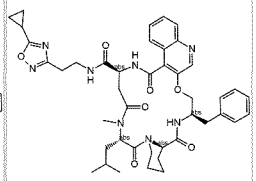
75 

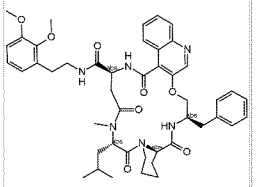
76 

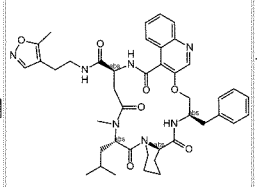
77 

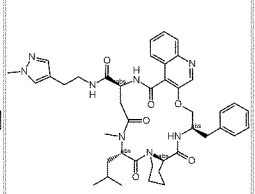
78 

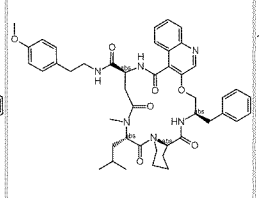
79 

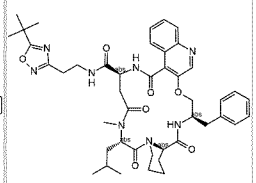
80 

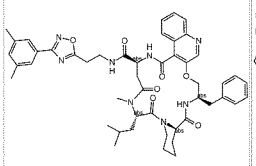
81 

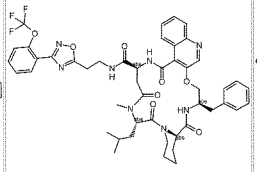
82 

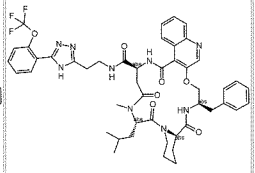
83 

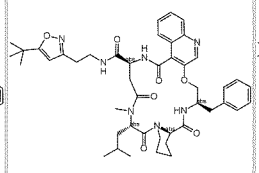
84 

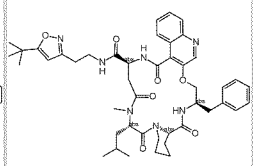
85 

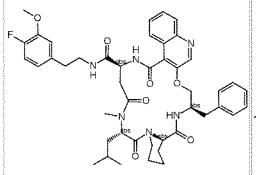
86 

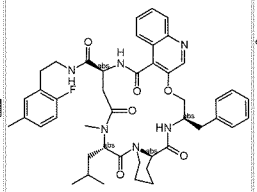
87 

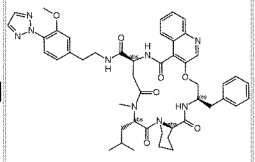
88 

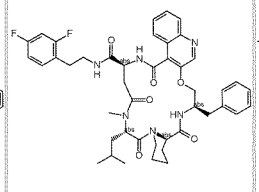
89 

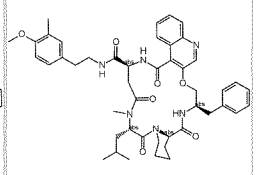
90 

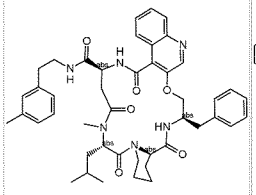
91 

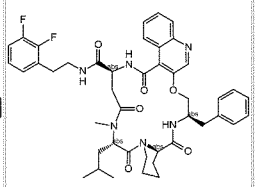
92 

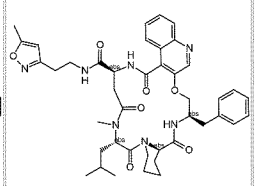
93 

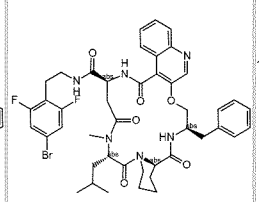
94 

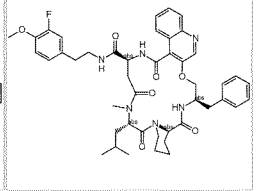
95 

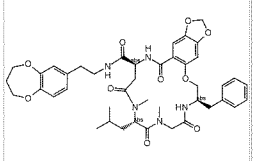
96 

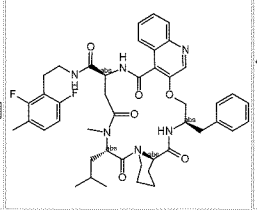
97 

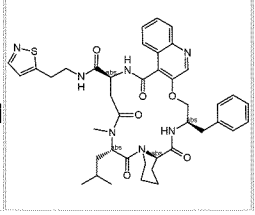
98 

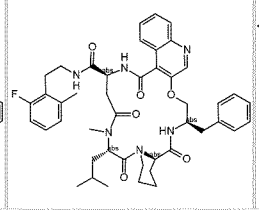
99 

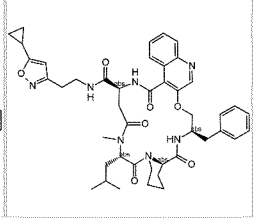
100 

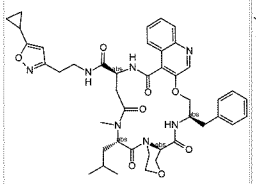
101 

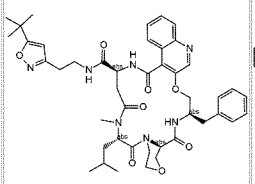
102 

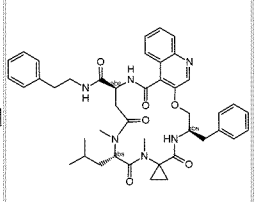
103 

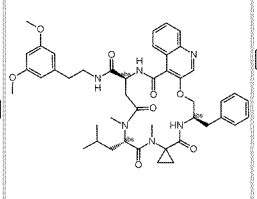
104 

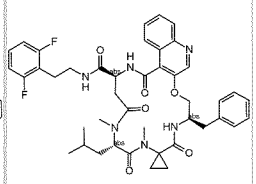
105 

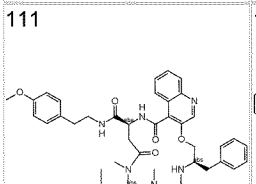
106 

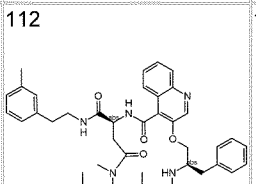
107 

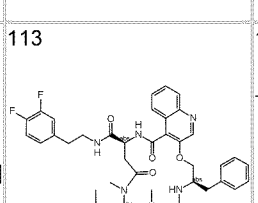
108 

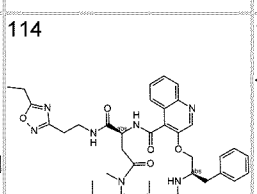
109 

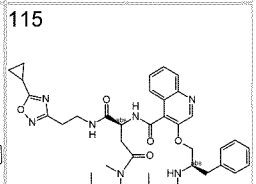
110 

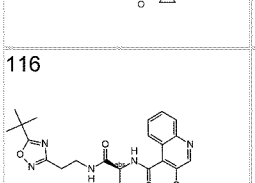
111 

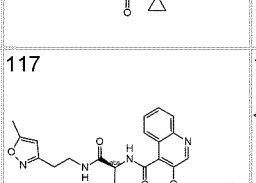
112 

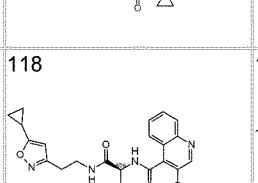
113 

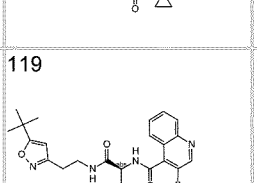
114 

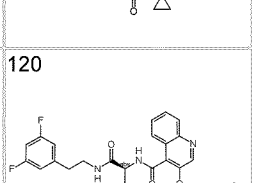
115 

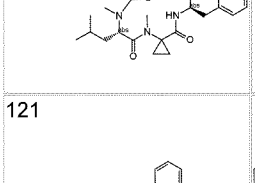
116 

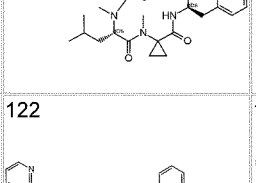
117 

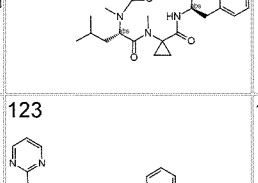
118 

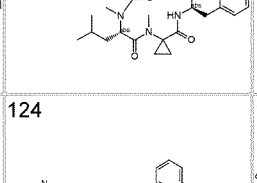
119 

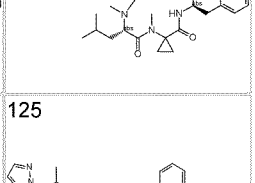
120 

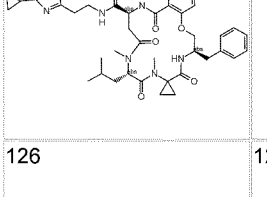
121 

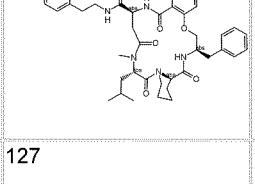
122 

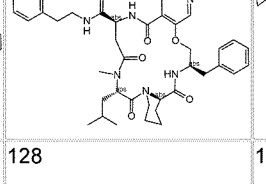
123 

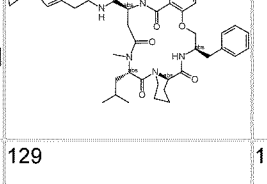
124 

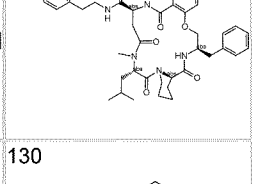
125 

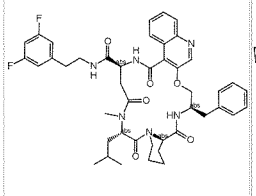
126 

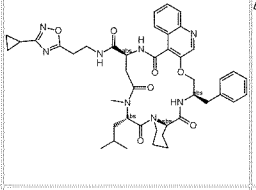
127 

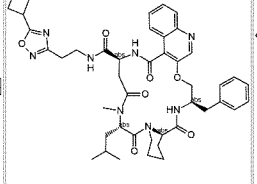
128 

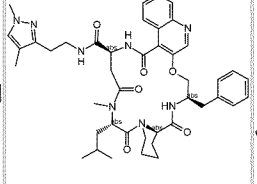
129 

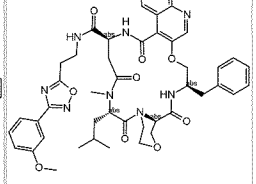
130 

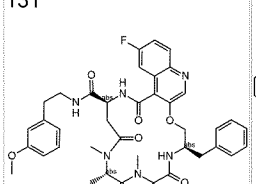
131 

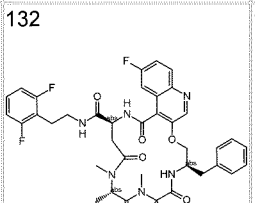
132 

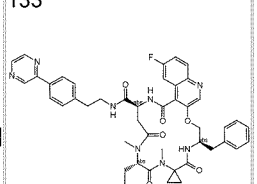
133 

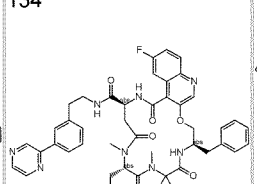
134 

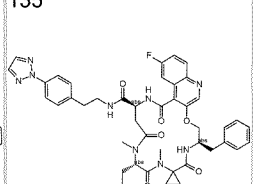
135 

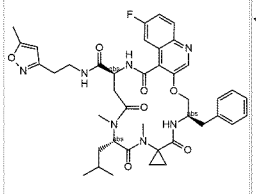
136 

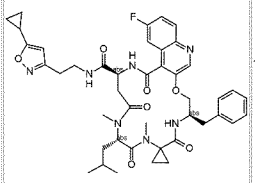
137 

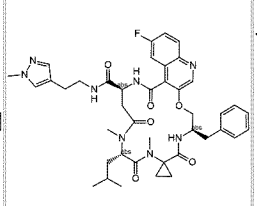
138 

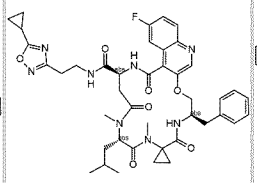
139 

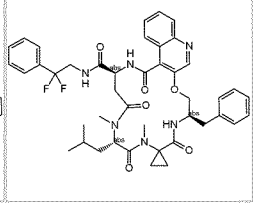
140 

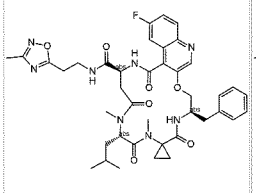
141 

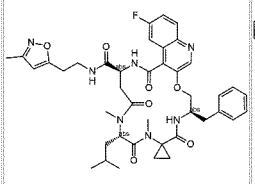
142 

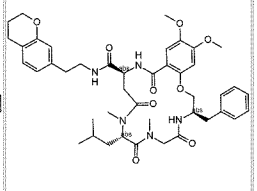
143 

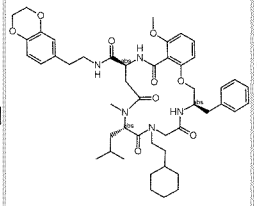
144 

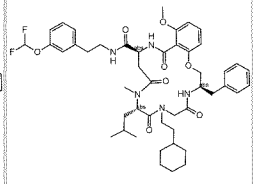
145 

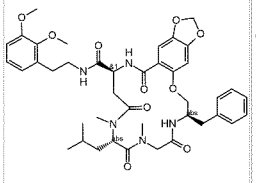
146 

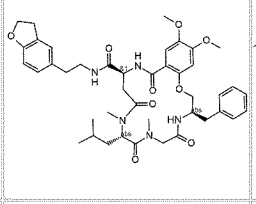
147 

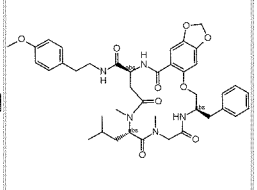
148 

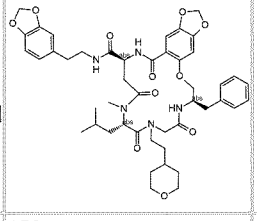
149 

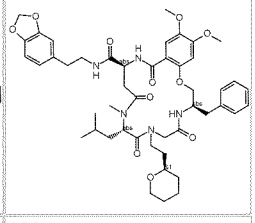
150 

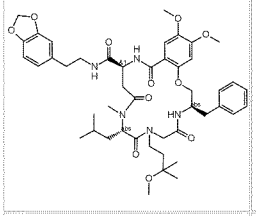
151 

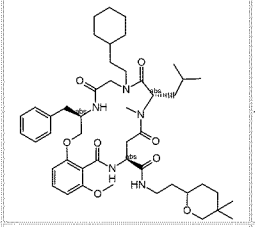
152 

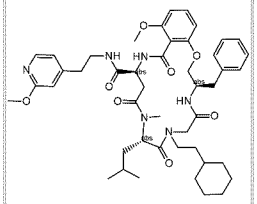
153 

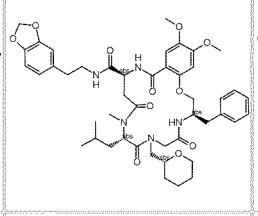
154 

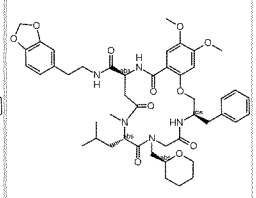
155 

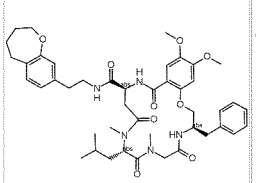
156 

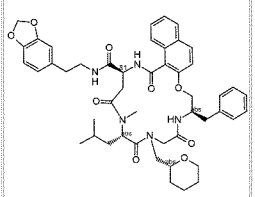
157 

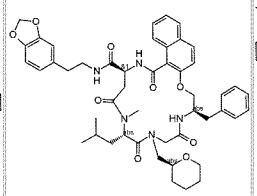
158 

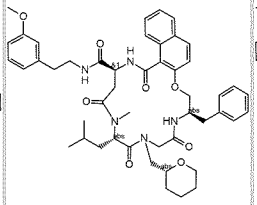
159 

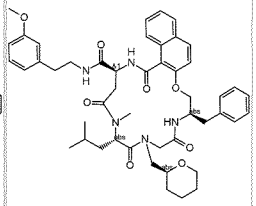
160 

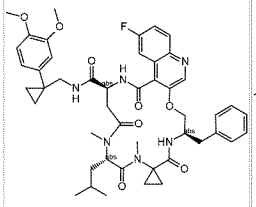
161 

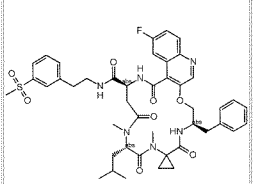
162 

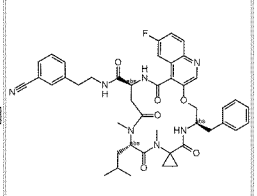
163 

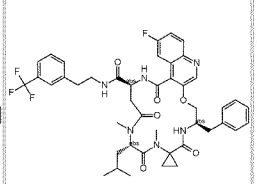
164 

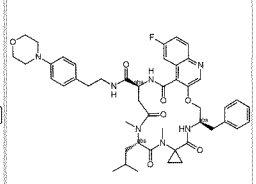
165 

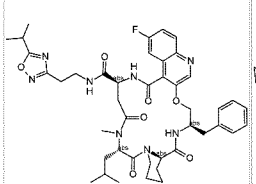
166 

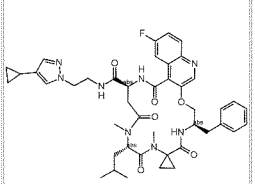
167 

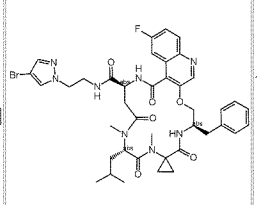
168 

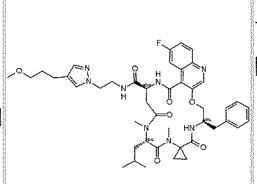
169 

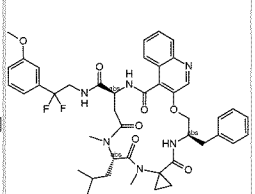
170 

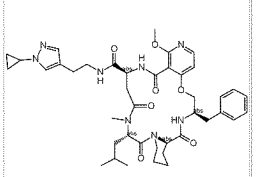
171 

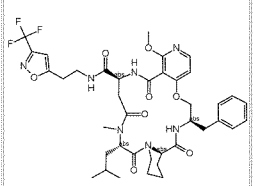
172 

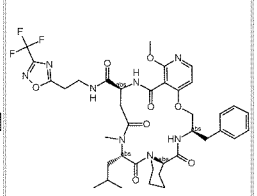
173 

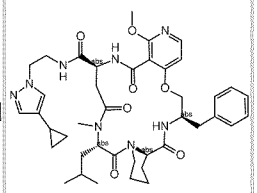
174 

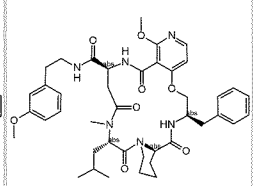
175 

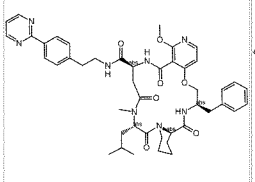
176 

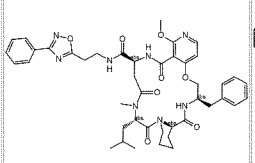
177 

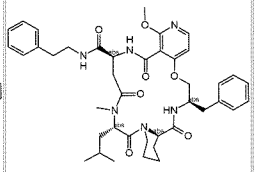
178 

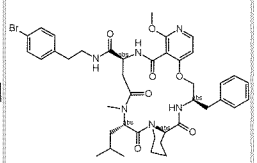
179 

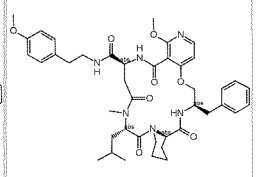
180 

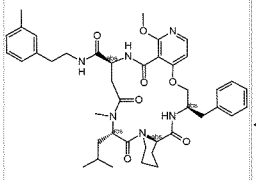
181 

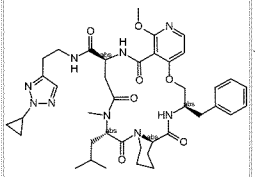
182 

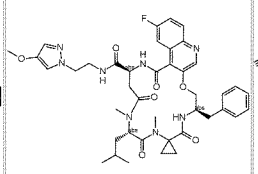
183 

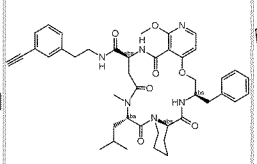
184 

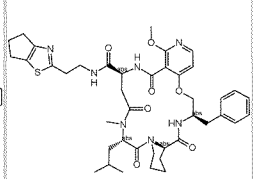
185 

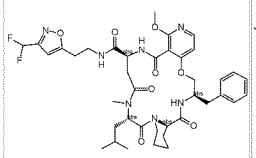
186 

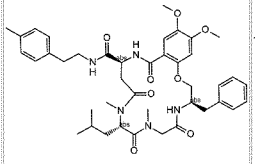
187 

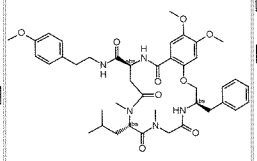
188 

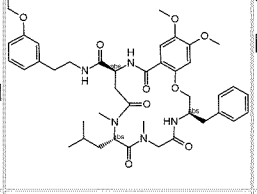
189 

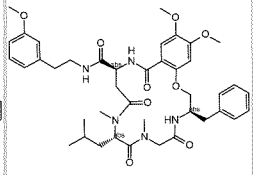
190 

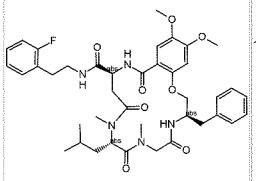
191 

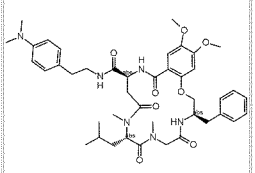
192 

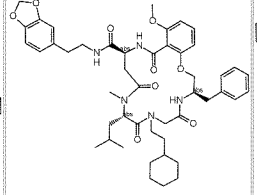
193 

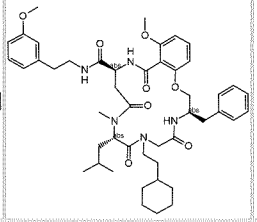
194 

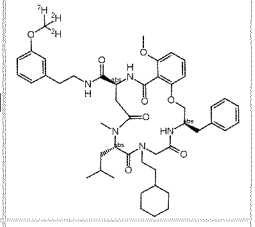
195 

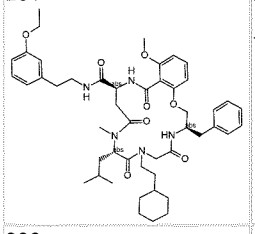
196 

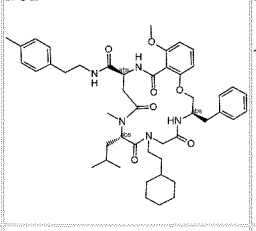
197 

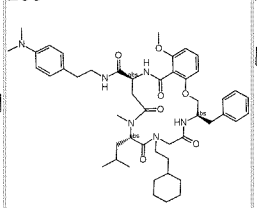
198 

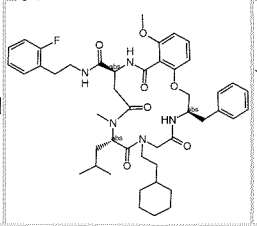
199 

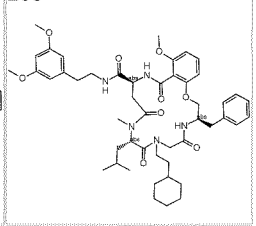
200 

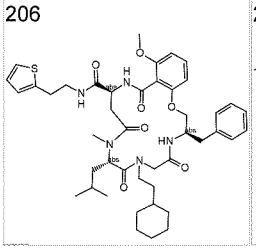
201 

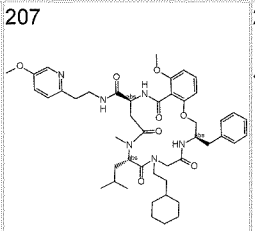
202 

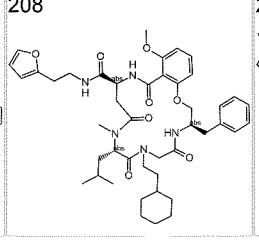
203 

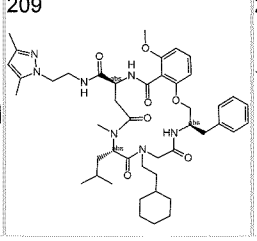
204 

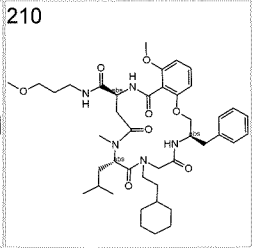
205 

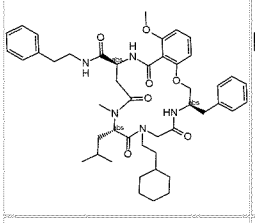
206 

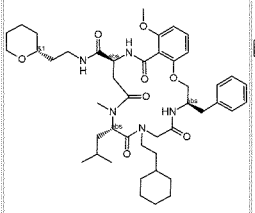
207 

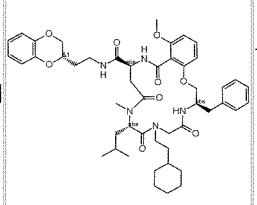
208 

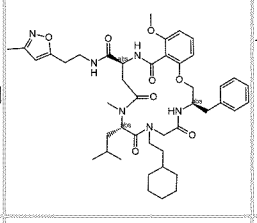
209 

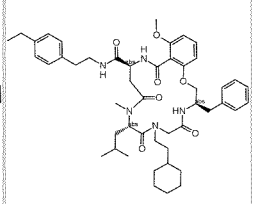
210 

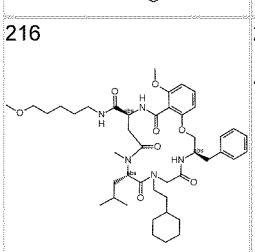
211 

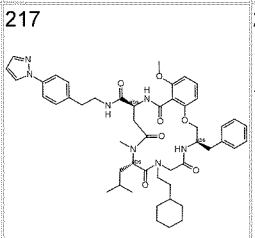
212 

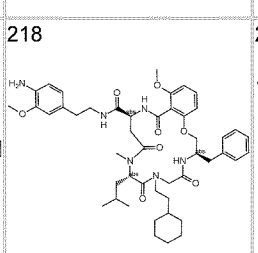
213 

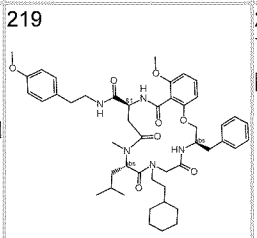
214 

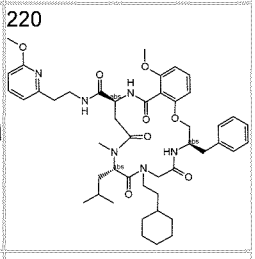
215 

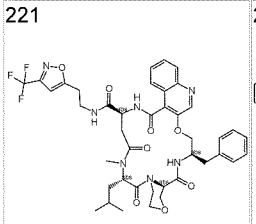
216 

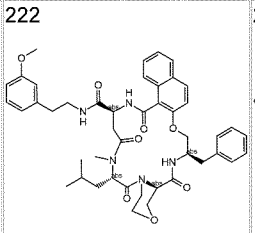
217 

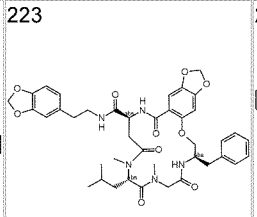
218 

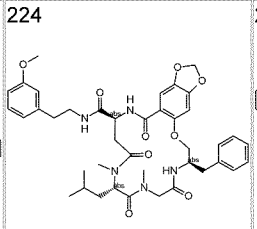
219 

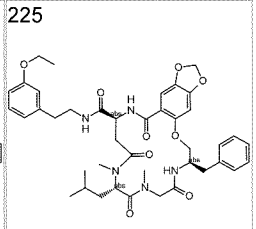
220 

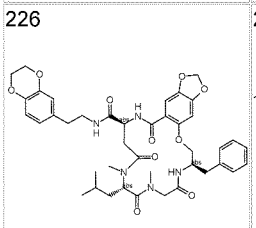
221 

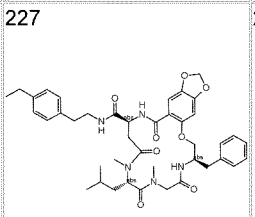
222 

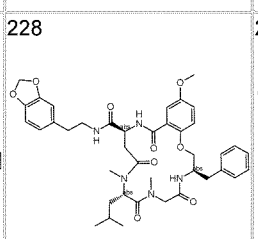
223 

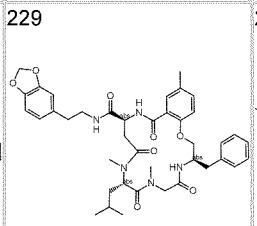
224 

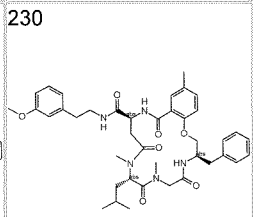
225 

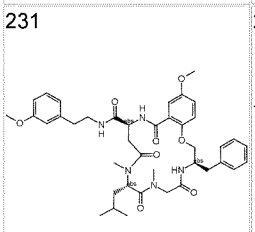
226 

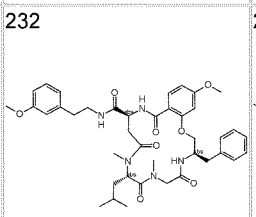
227 

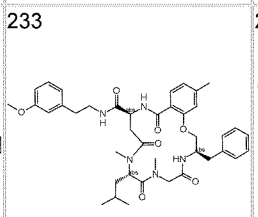
228 

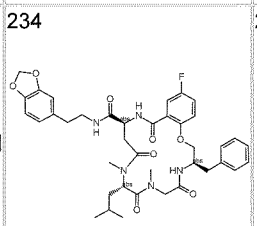
229 

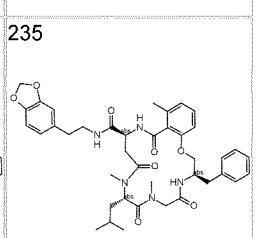
230 

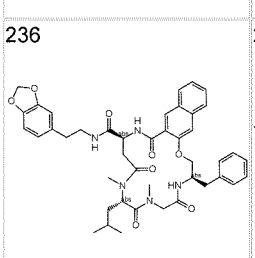
231 

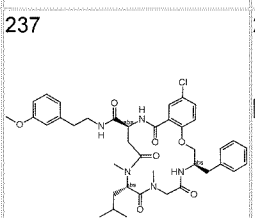
232 

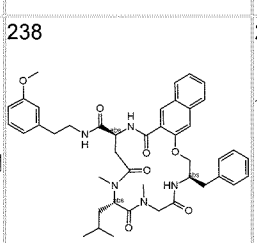
233 

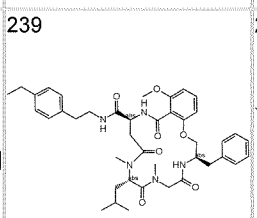
234 

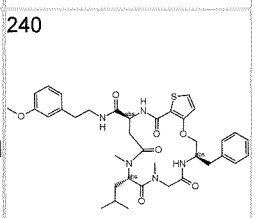
235 

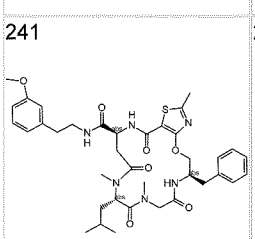
236 

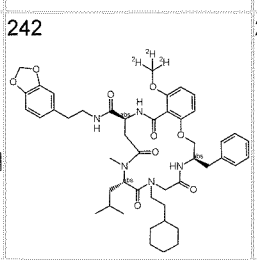
237 

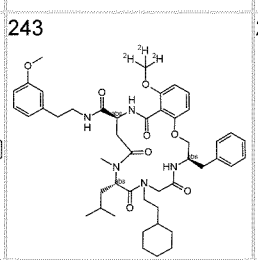
238 

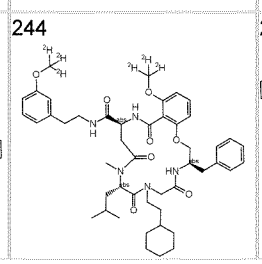
239 

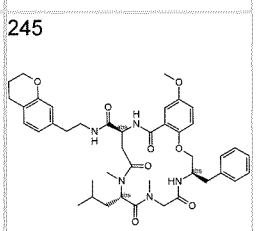
240 

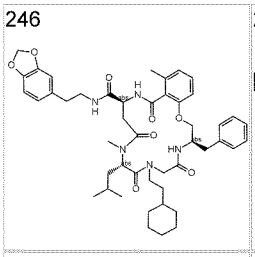
241 

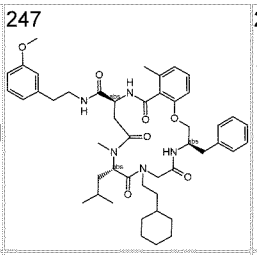
242 

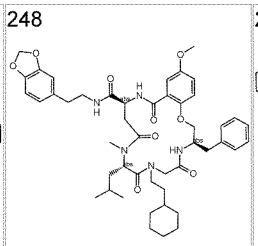
243 

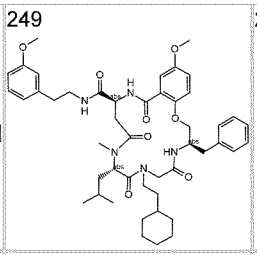
244 

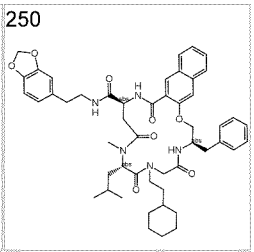
245 

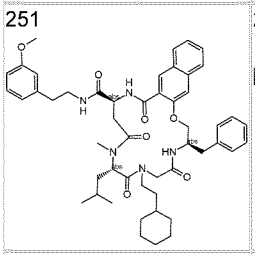
246 

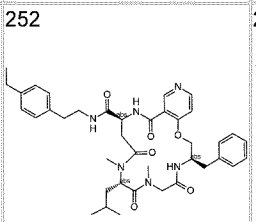
247 

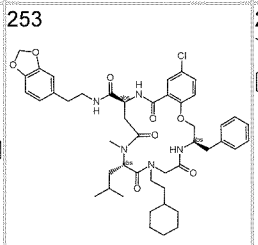
248 

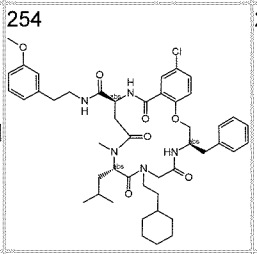
249 

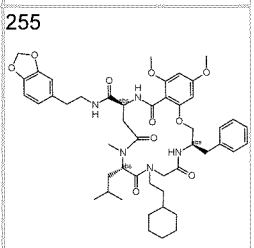
250 

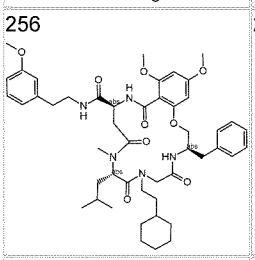
251 

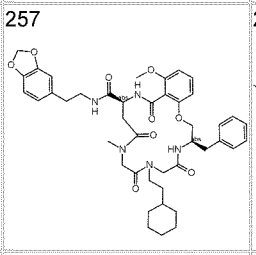
252 

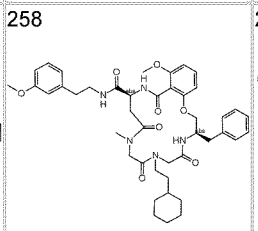
253 

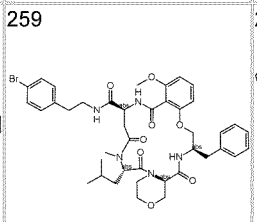
254 

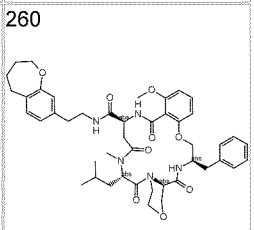
255 

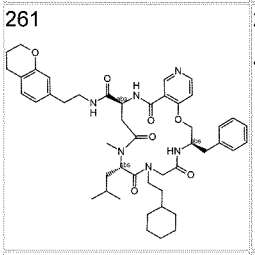
256 

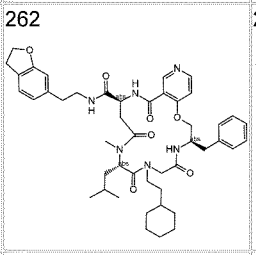
257 

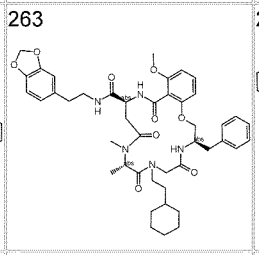
258 

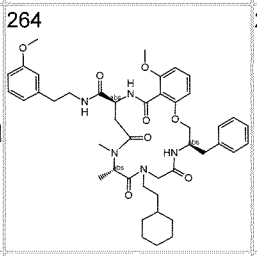
259 

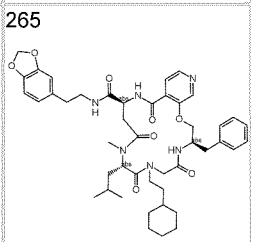
260 

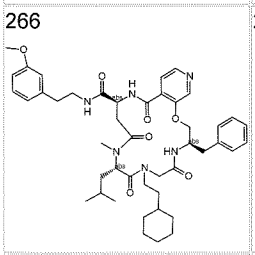
261 

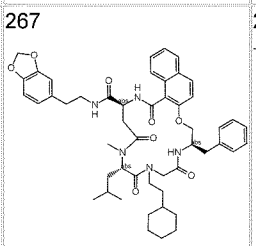
262 

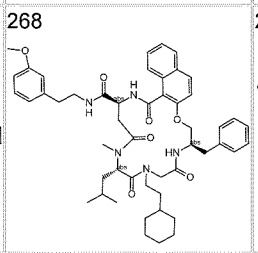
263 

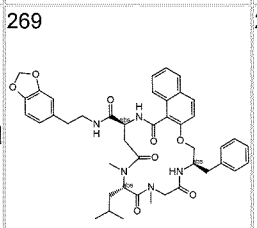
264 

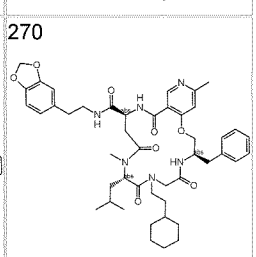
265 

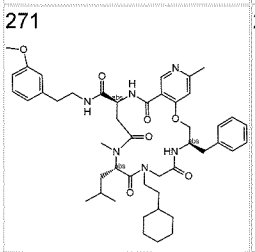
266 

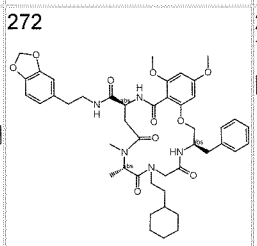
267 

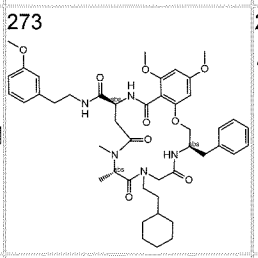
268 

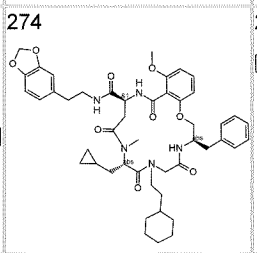
269 

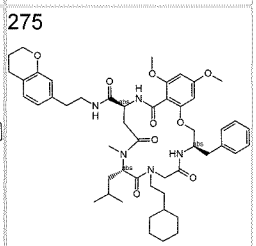
270 

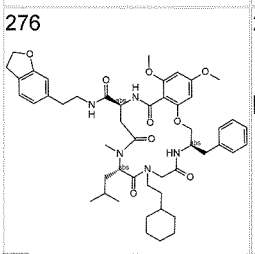
271 

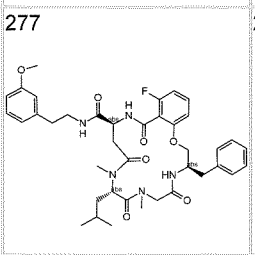
272 

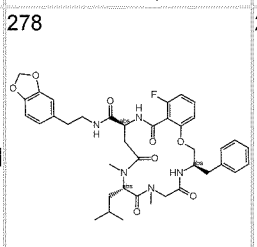
273 

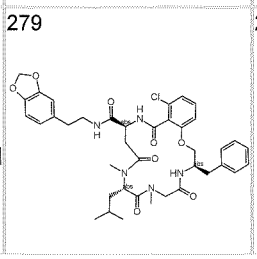
274 

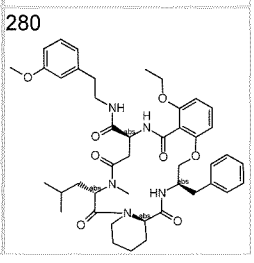
275 

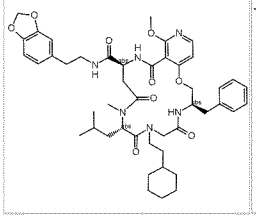
276 

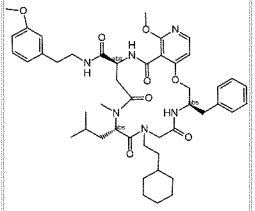
277 

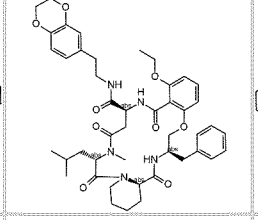
278 

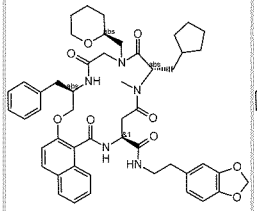
279 

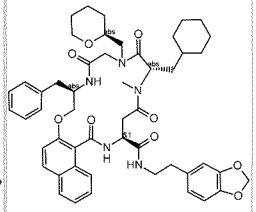
280 

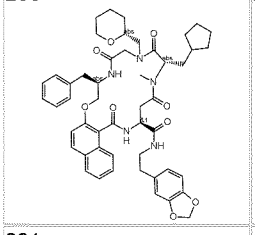
281 

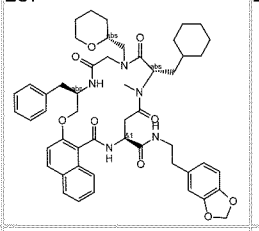
282 

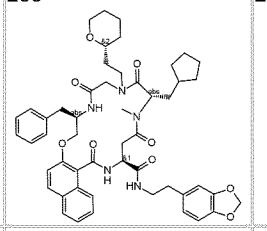
283 

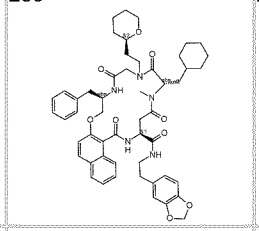
284 

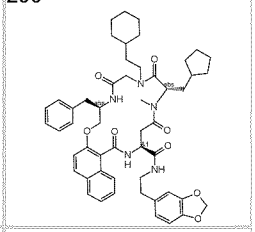
285 

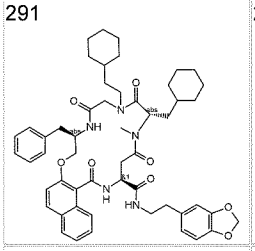
286 

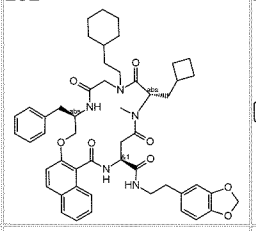
287 

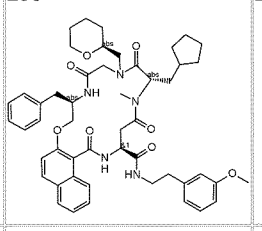
288 

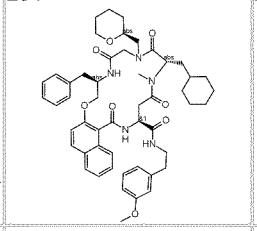
289 

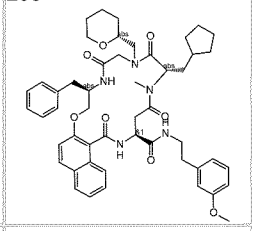
290 

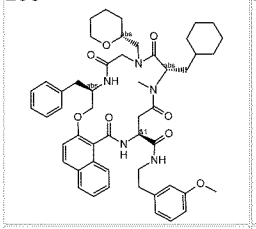
291 

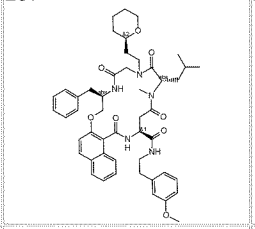
292 

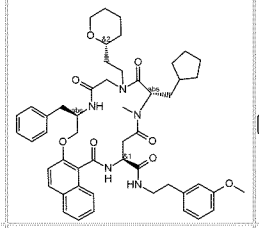
293 

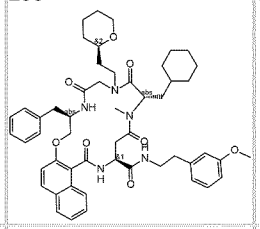
294 

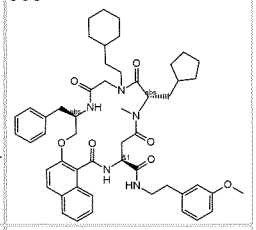
295 

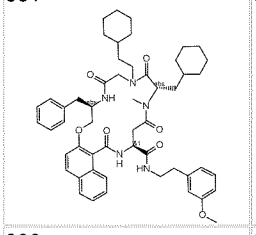
296 

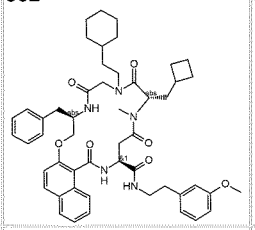
297 

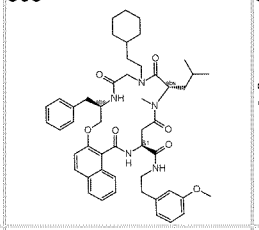
298 

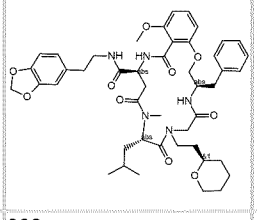
299 

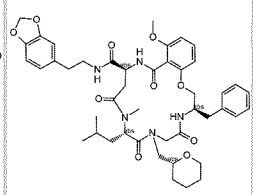
300 

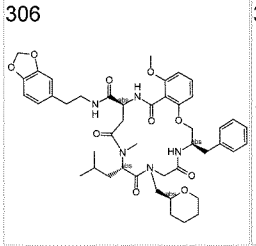
301 

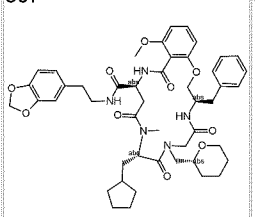
302 

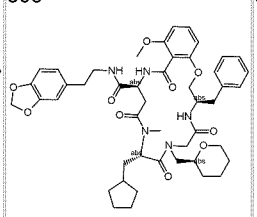
303 

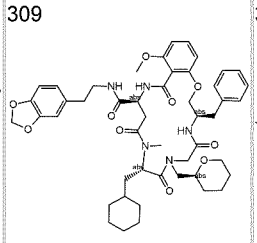
304 

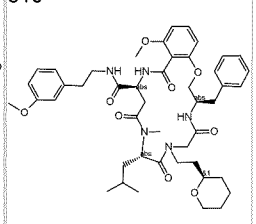
305 

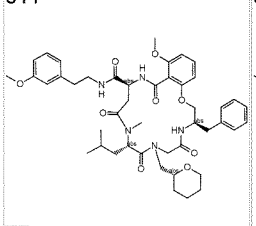
306 

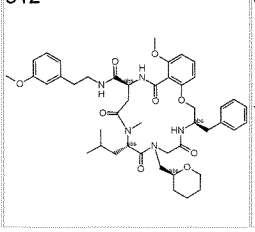
307 

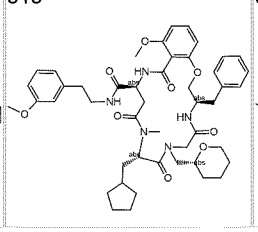
308 

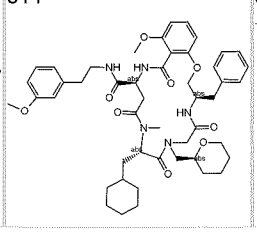
309 

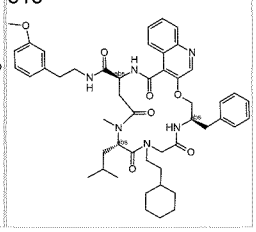
310 

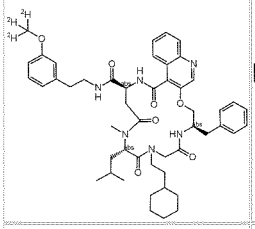
311 

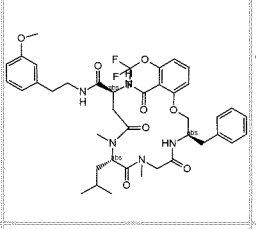
312 

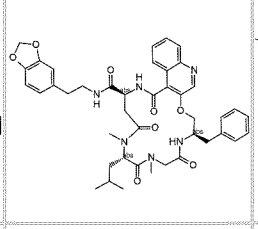
313 

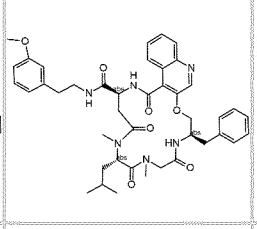
314 

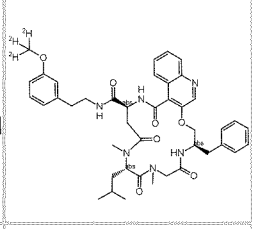
315 

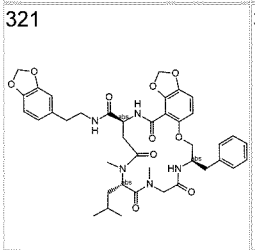
316 

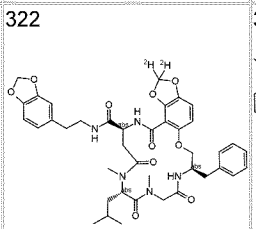
317 

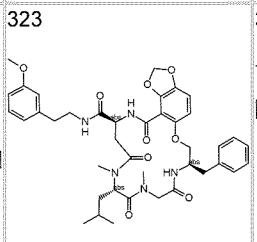
318 

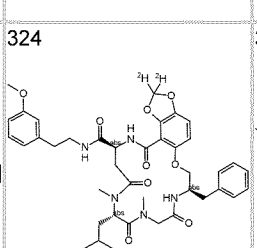
319 

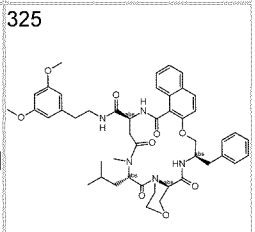
320 

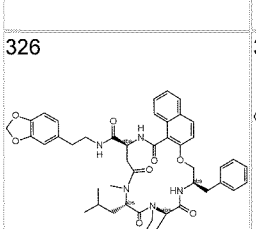
321 

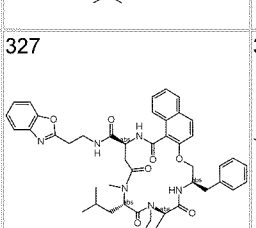
322 

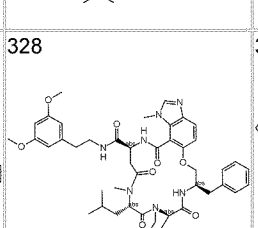
323 

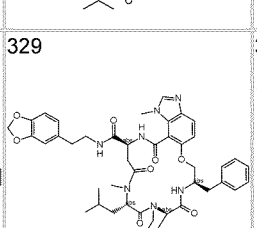
324 

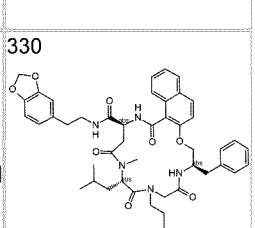
325 

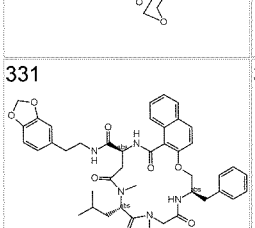
326 

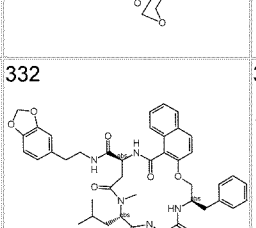
327 

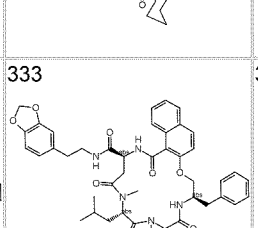
328 

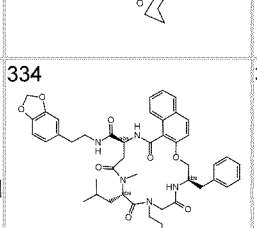
329 

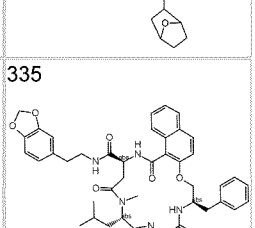
330 

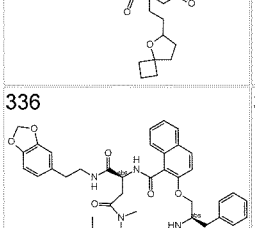
331 

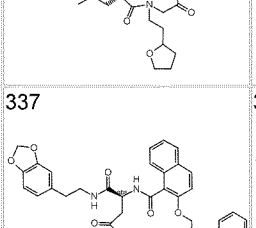
332 

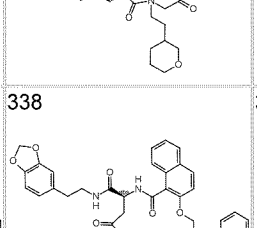
333 

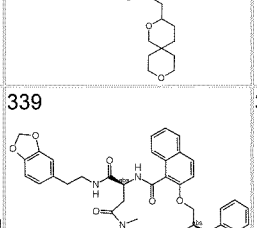
334 

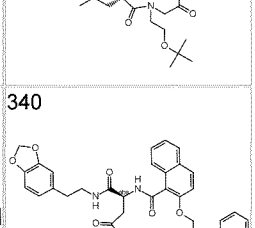
335 

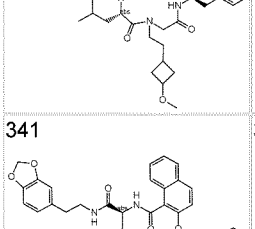
336 

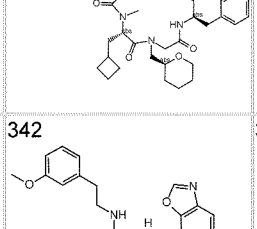
337 

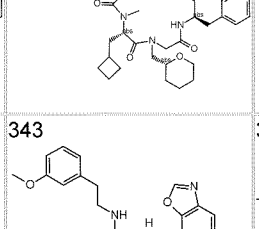
338 

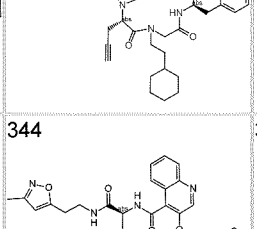
339 

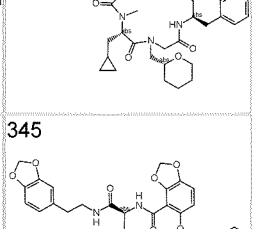
340 

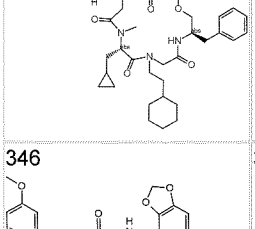
341 

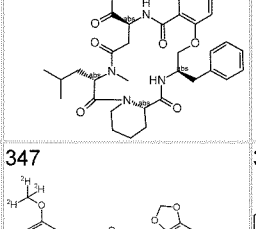
342 

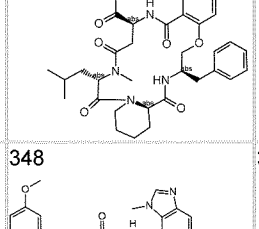
343 

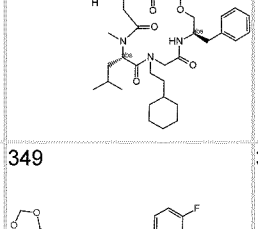
344 

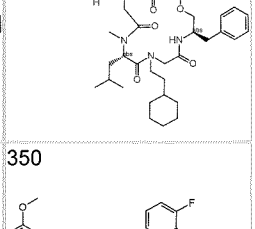
345 

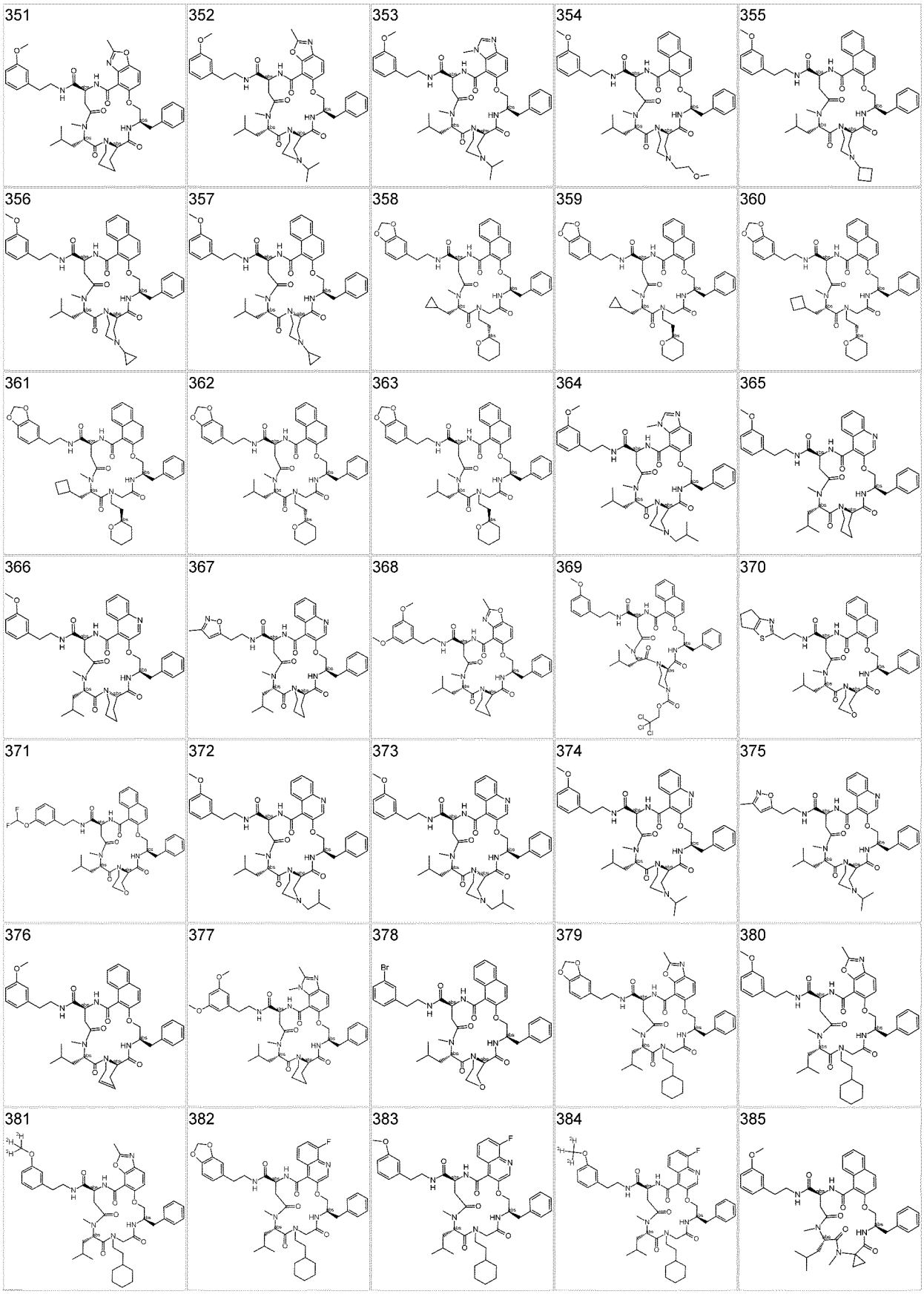
346 

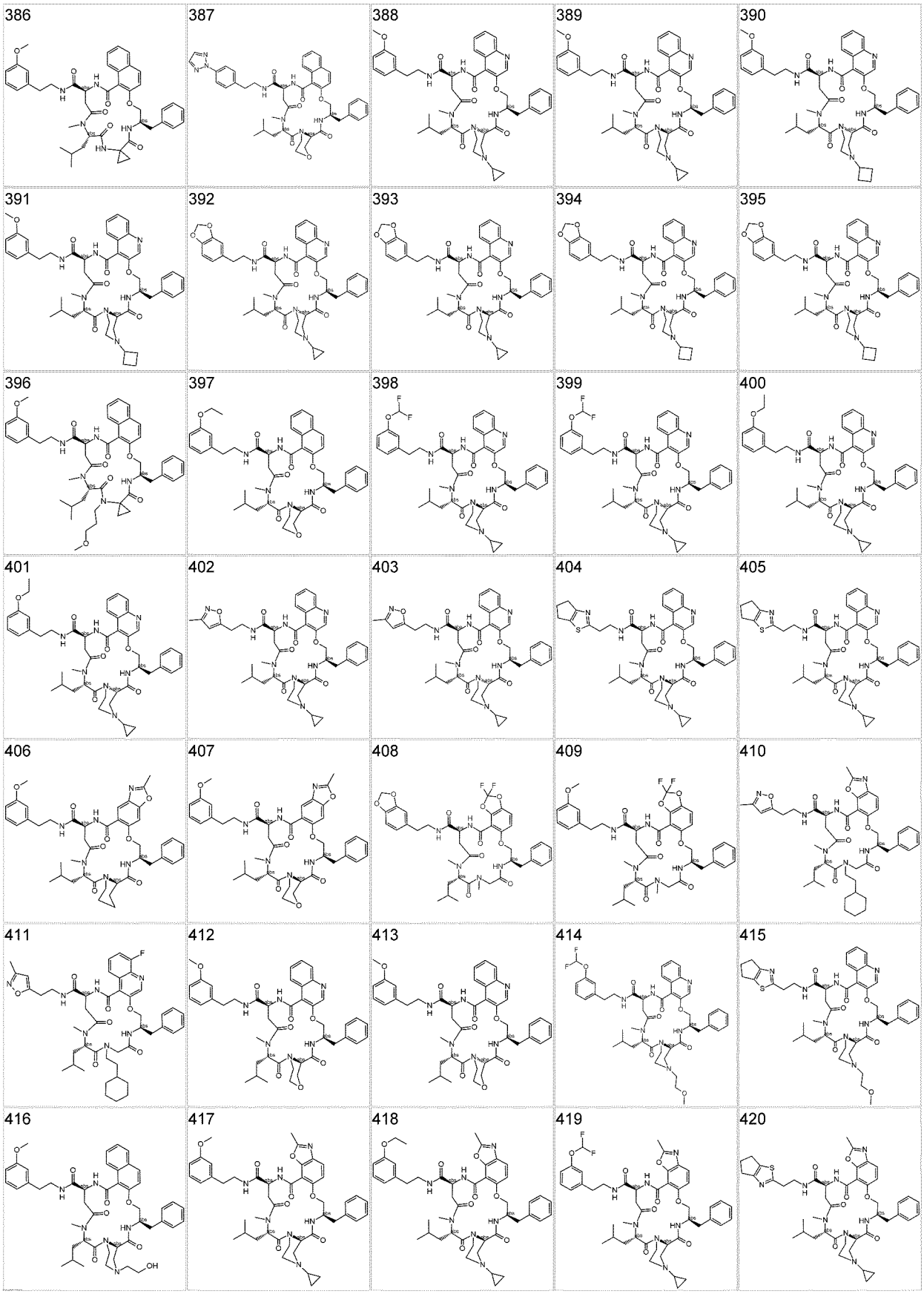
347 

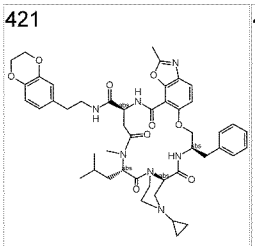
348 

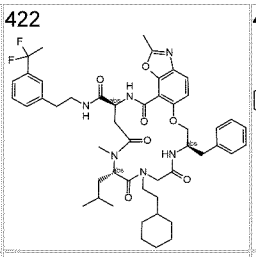
349 

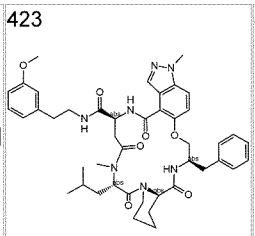
350 

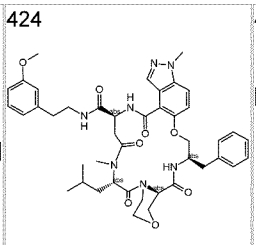

351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385

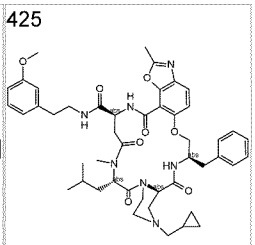

386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420

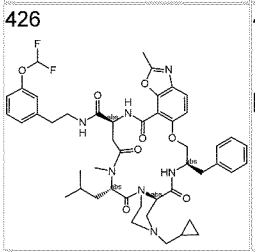
421 

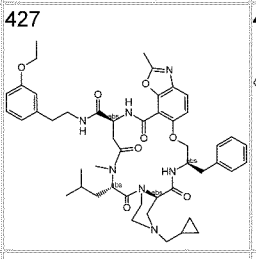
422 

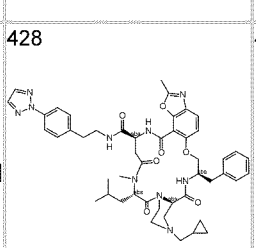
423 

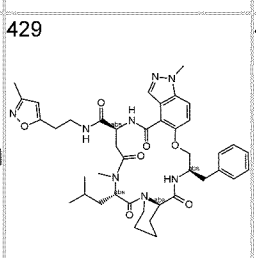
424 

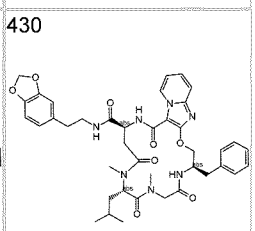
425 

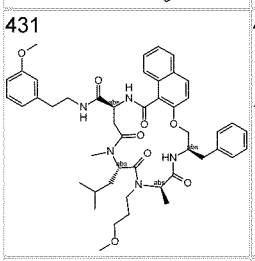
426 

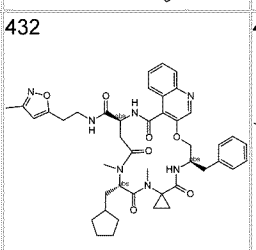
427 

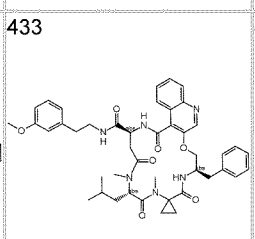
428 

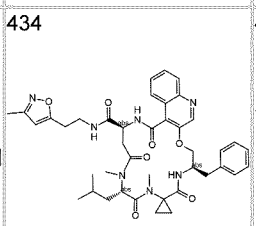
429 

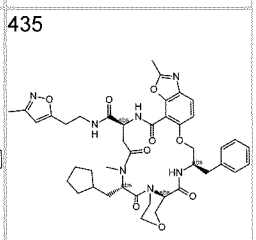
430 

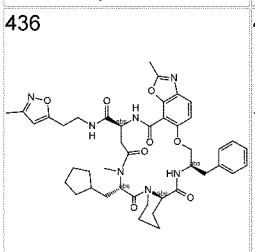
431 

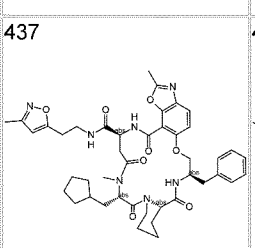
432 

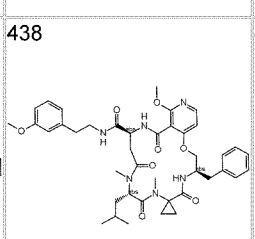
433 

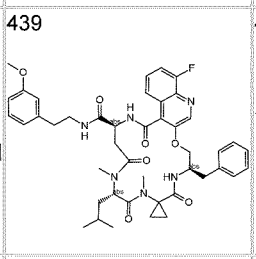
434 

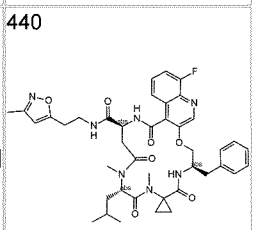
435 

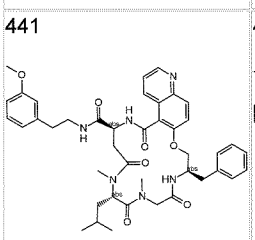
436 

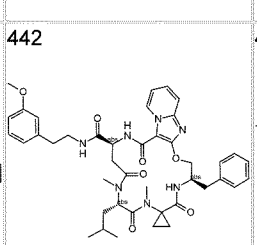
437 

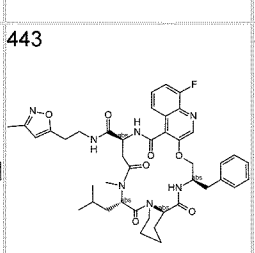
438 

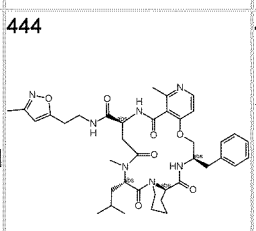
439 

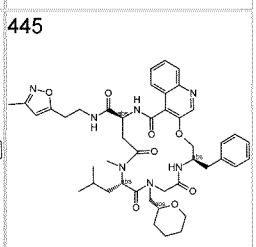
440 

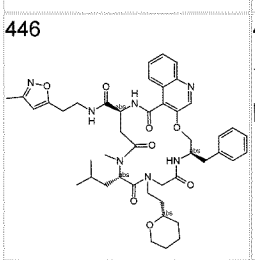
441 

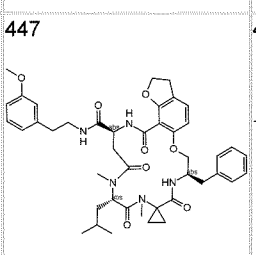
442 

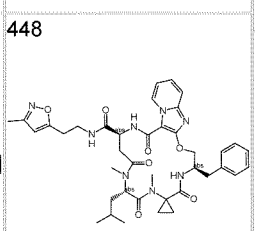
443 

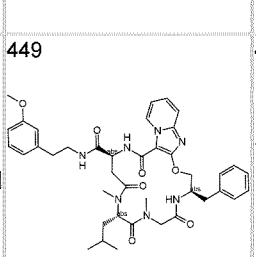
444 

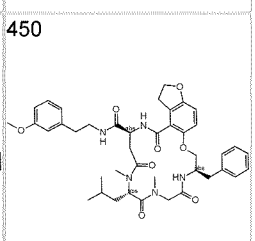
445 

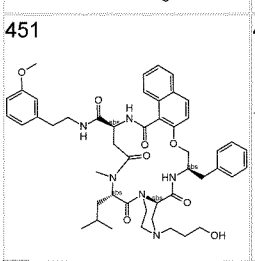
446 

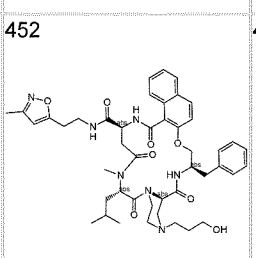
447 

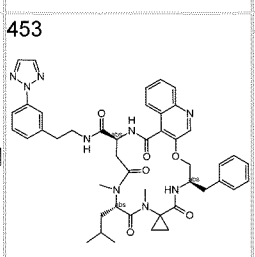
448 

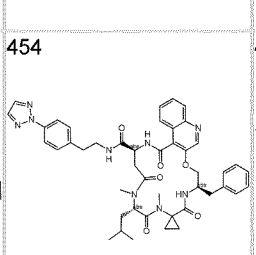
449 

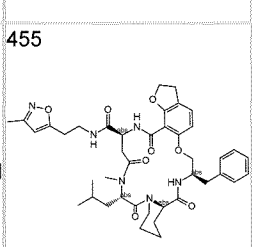
450 

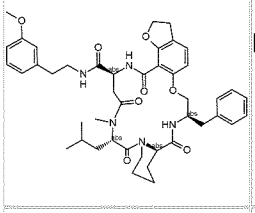
451 

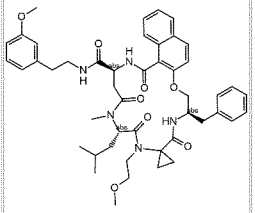
452 

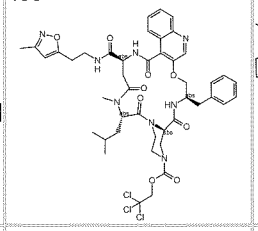
453 

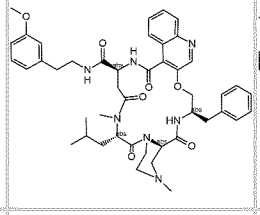
454 

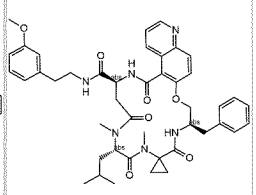
455 

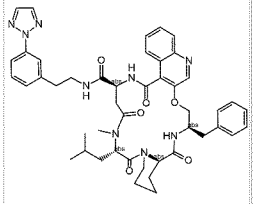
456 

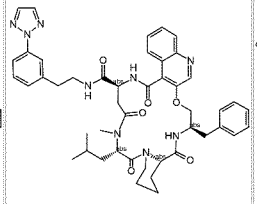
457 

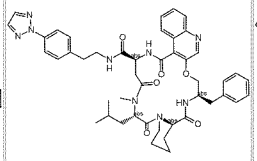
458 

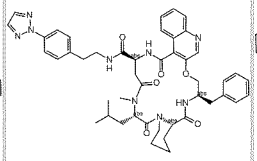
459 

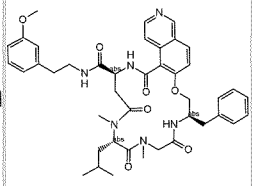
460 

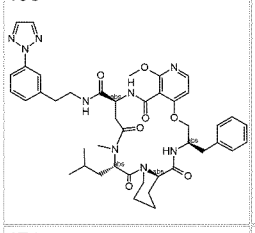
461 

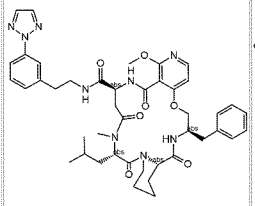
462 

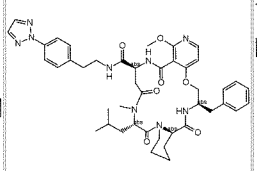
463 

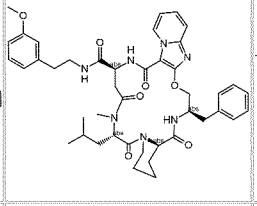
464 

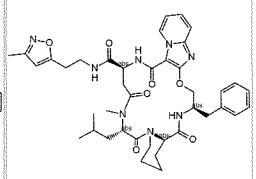
465 

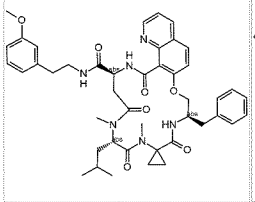
466 

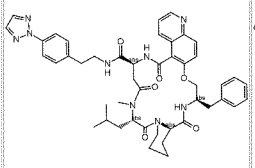
467 

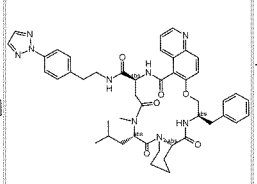
468 

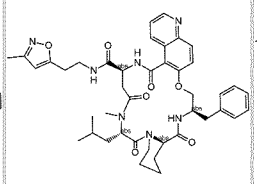
469 

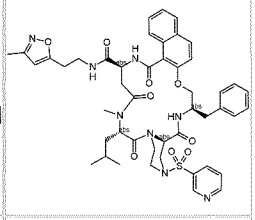
470 

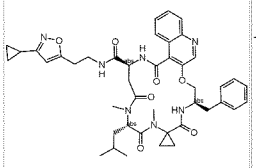
471 

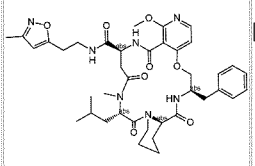
472 

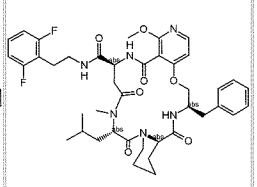
473 

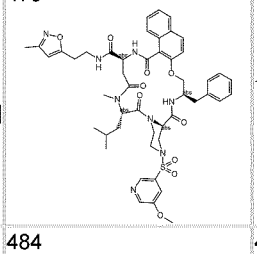
474 

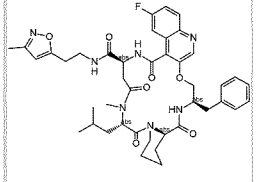
475 

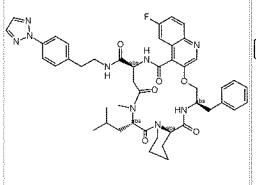
476 

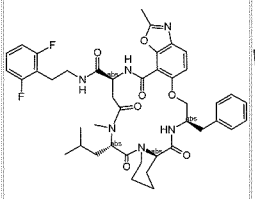
477 

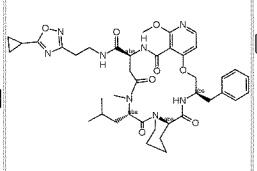
478 

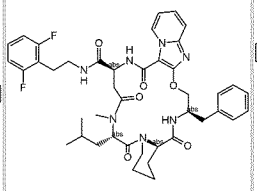
479 

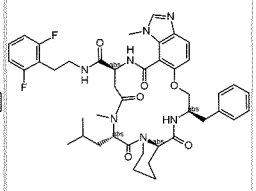
480 

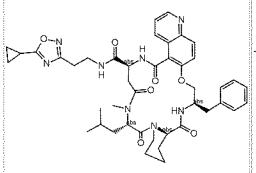
481 

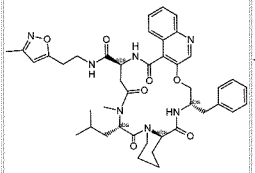
482 

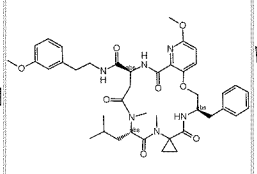
483 

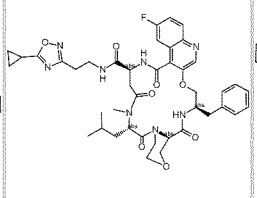
484 

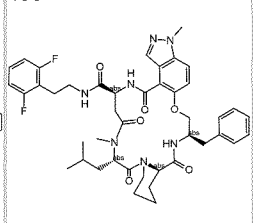
485 

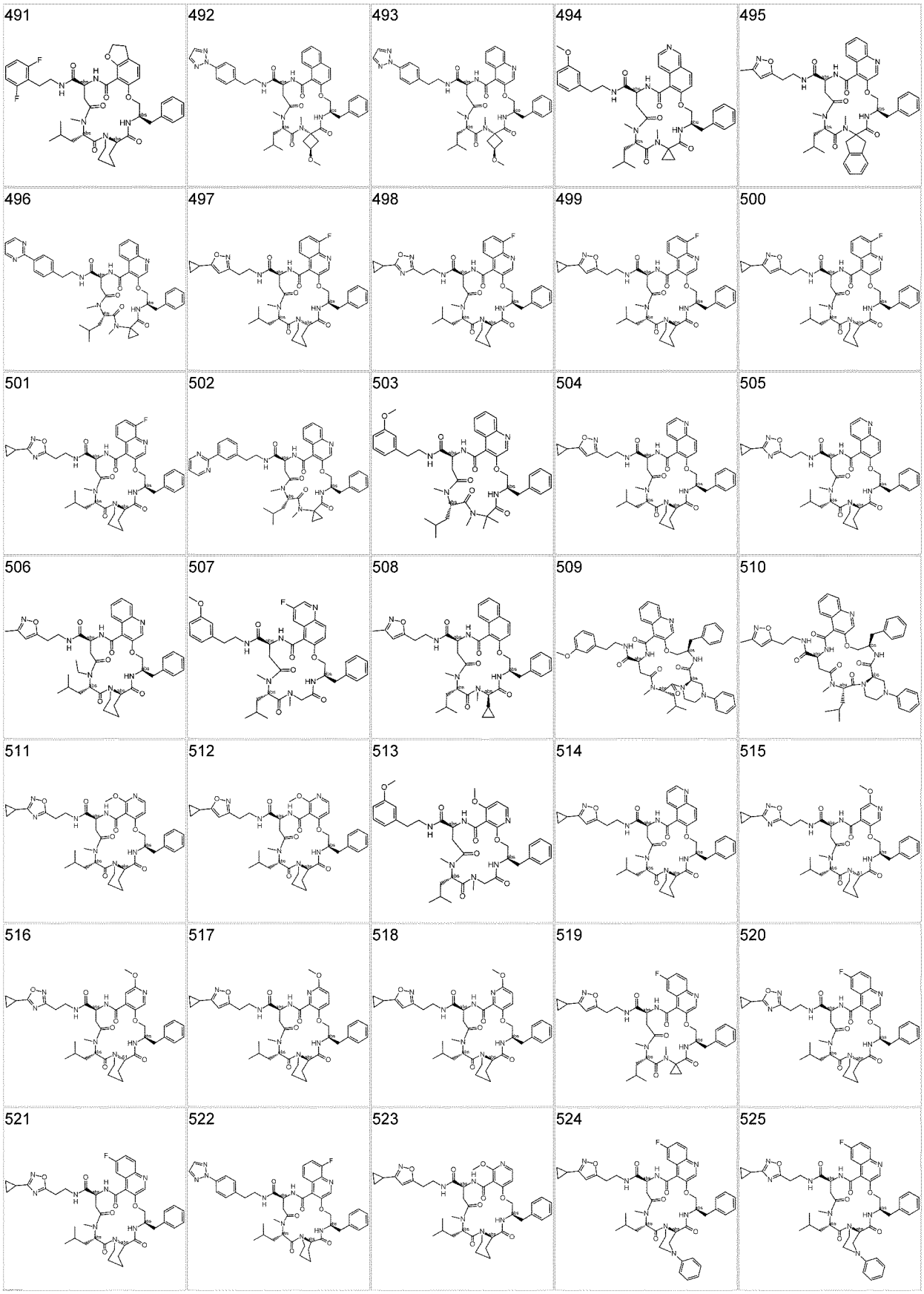
486 

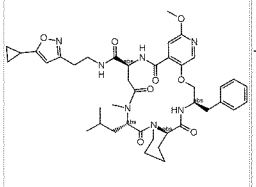
487 

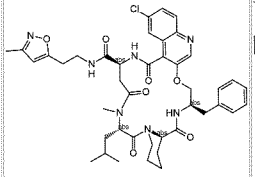
488 

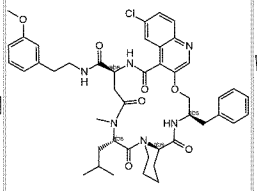
489 

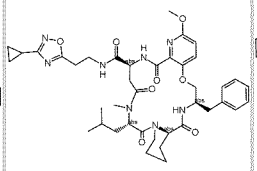
490 

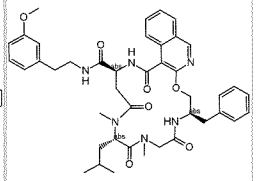

491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525

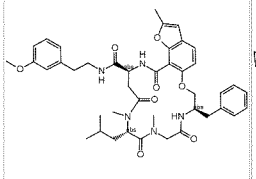
526 

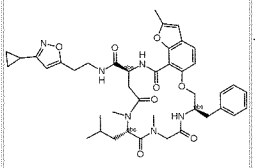
527 

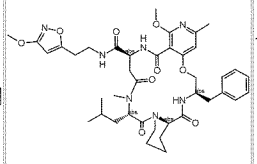
528 

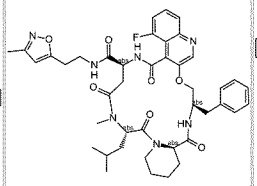
529 

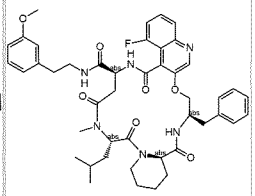
530 

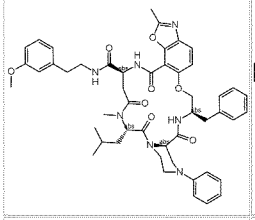
531 

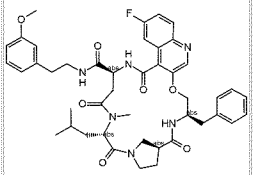
532 

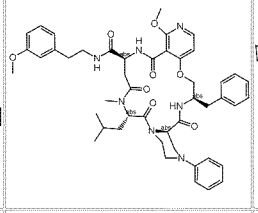
533 

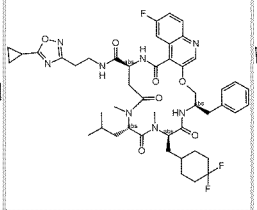
534 

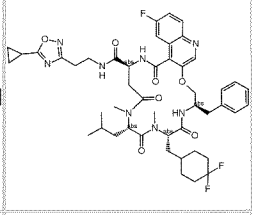
535 

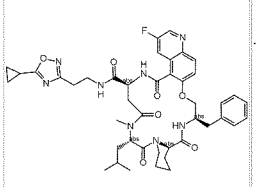
536 

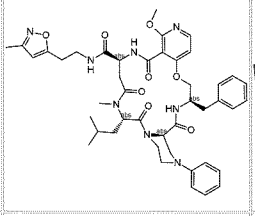
537 

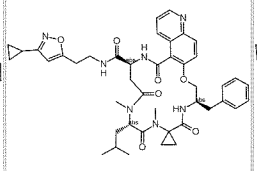
538 

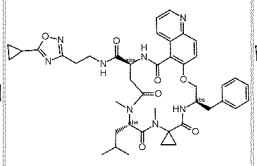
539 

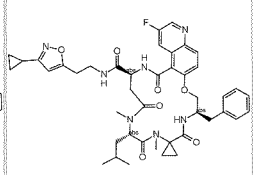
540 

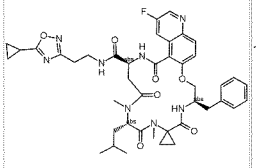
541 

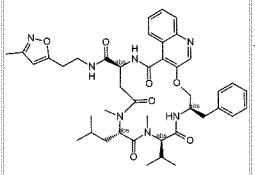
542 

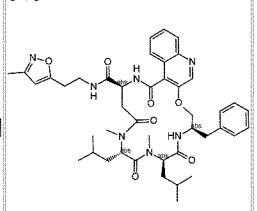
543 

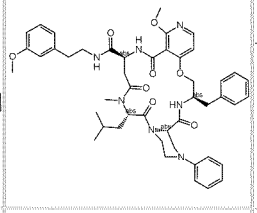
544 

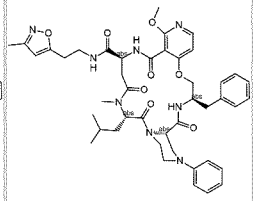
545 

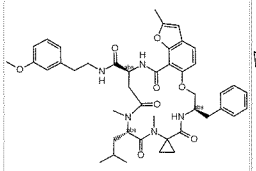
546 

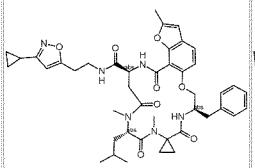
547 

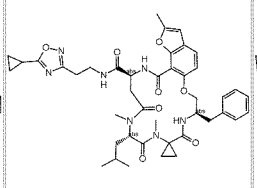
548 

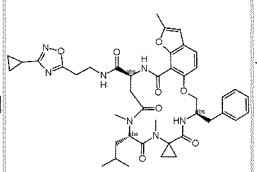
549 

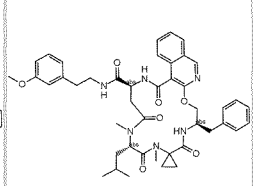
550 

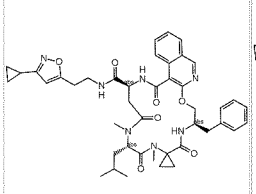
551 

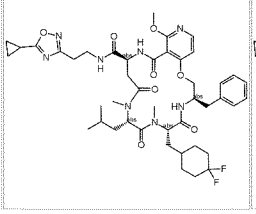
552 

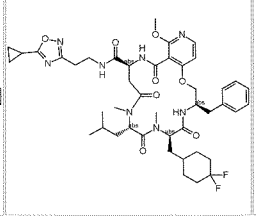
553 

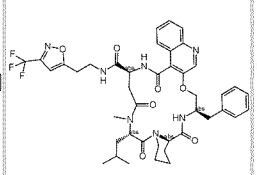
554 

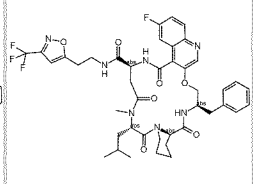
555 

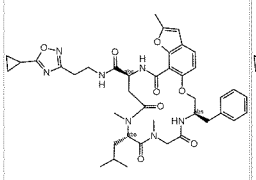
556 

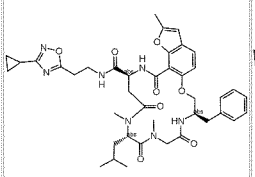
557 

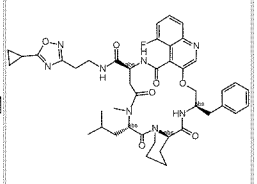
558 

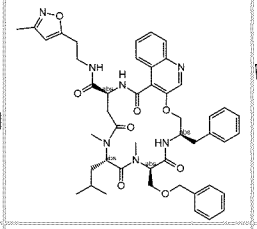
559 

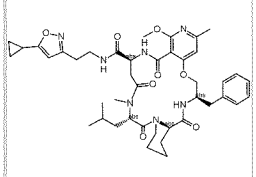
560 

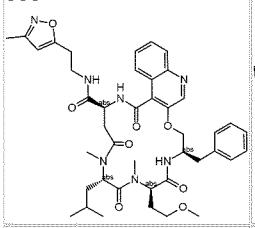
561 

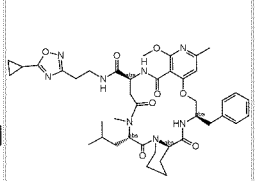
562 

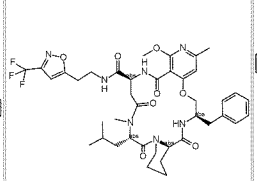
563 

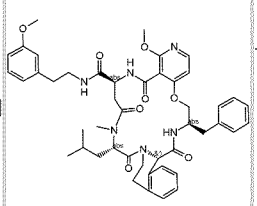
564 

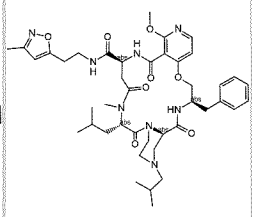
565 

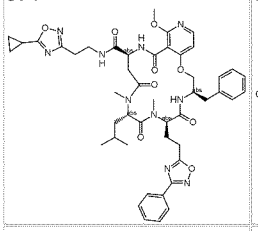
566 

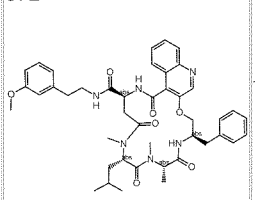
567 

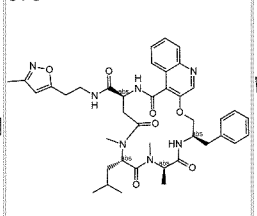
568 

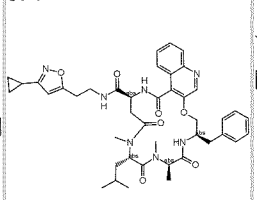
569 

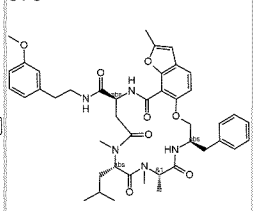
570 

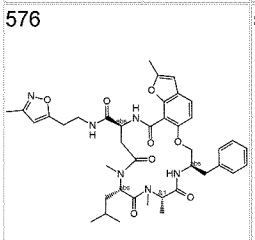
571 

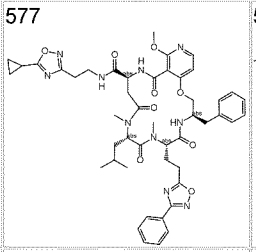
572 

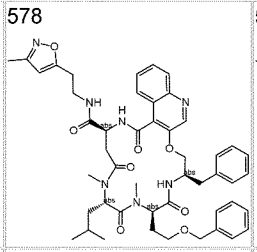
573 

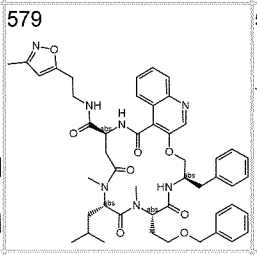
574 

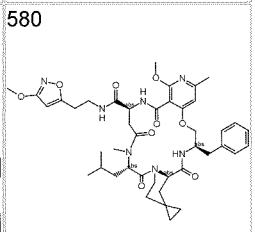
575 

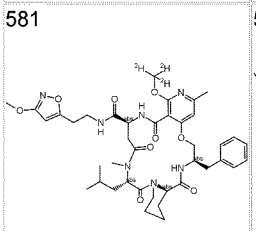
576 

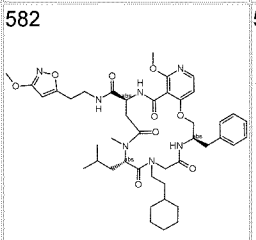
577 

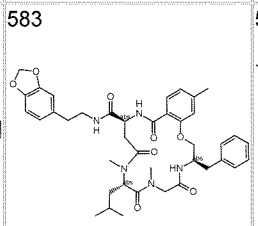
578 

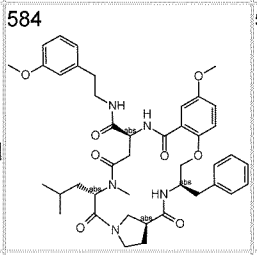
579 

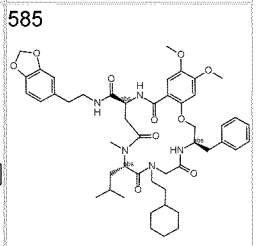
580 

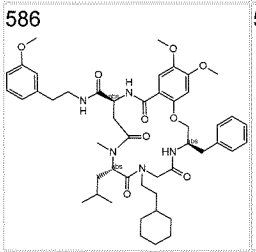
581 

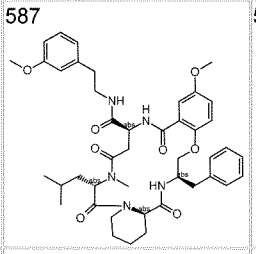
582 

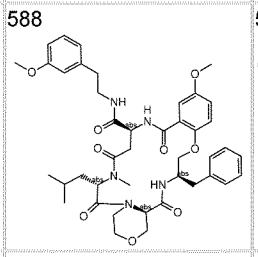
583 

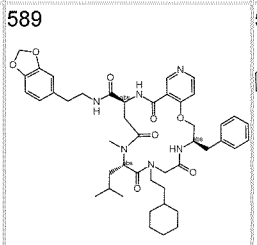
584 

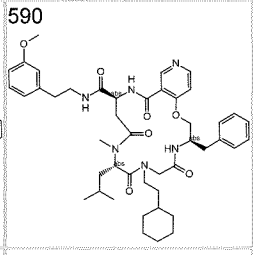
585 

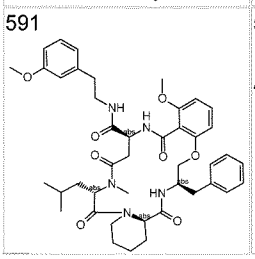
586 

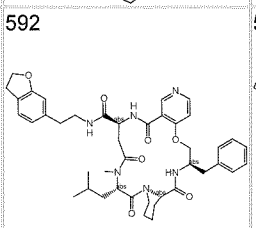
587 

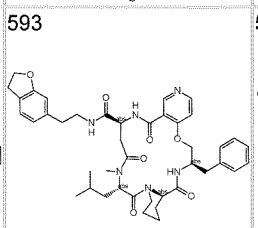
588 

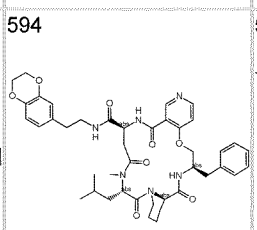
589 

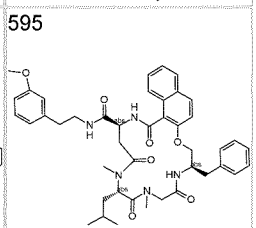
590 

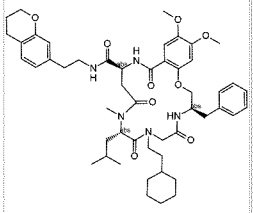
591 

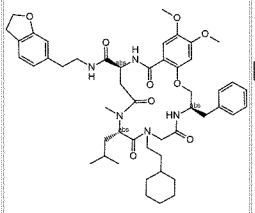
592 

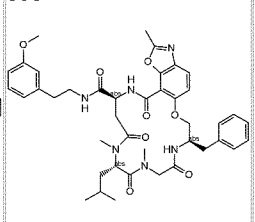
593 

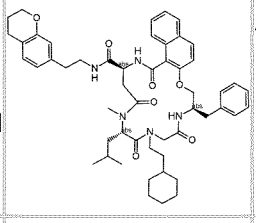
594 

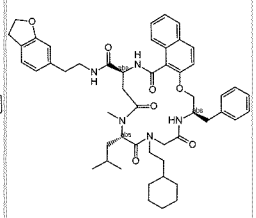
595 

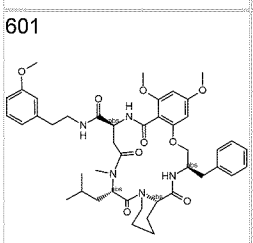
596 

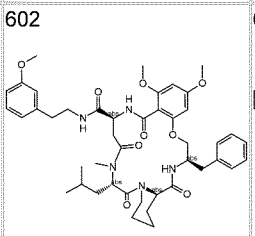
597 

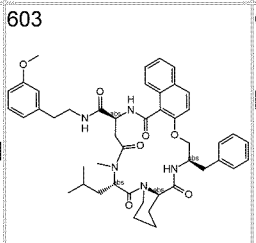
598 

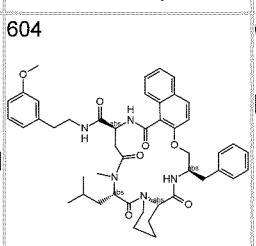
599 

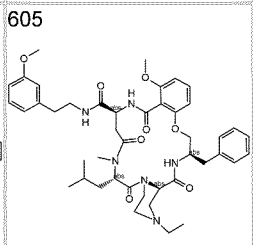
600 

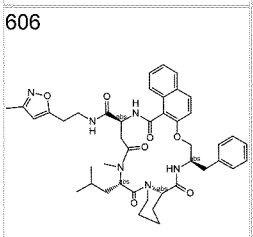
601 

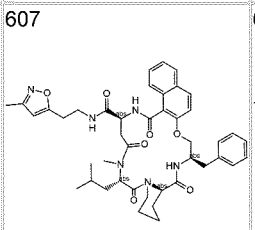
602 

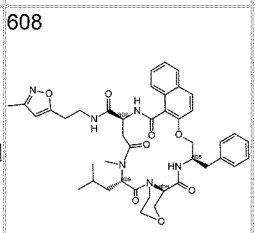
603 

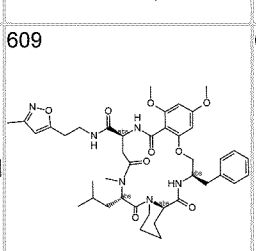
604 

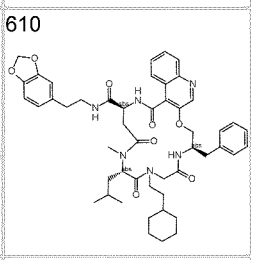
605 

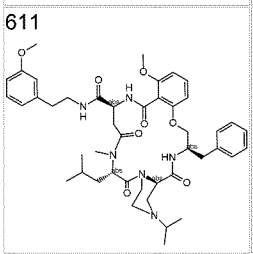
606 

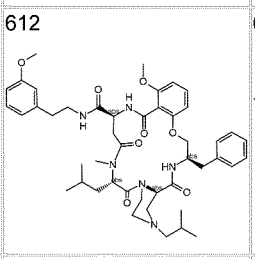
607 

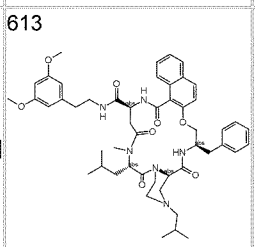
608 

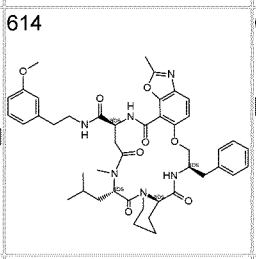
609 

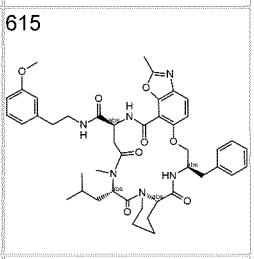
610 

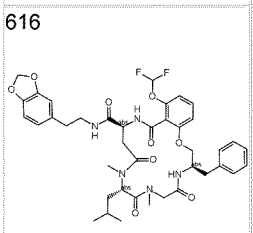
611 

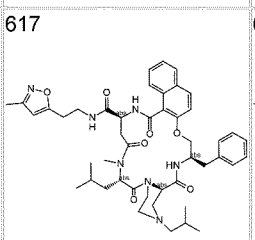
612 

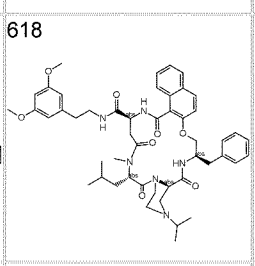
613 

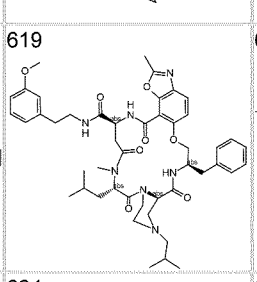
614 

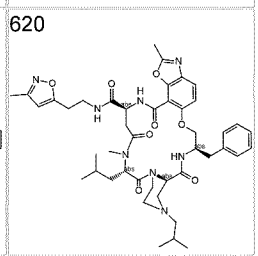
615 

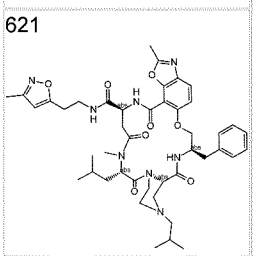
616 

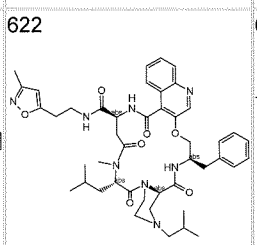
617 

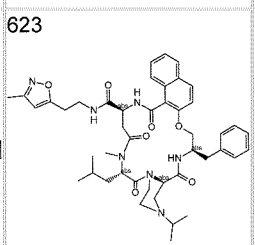
618 

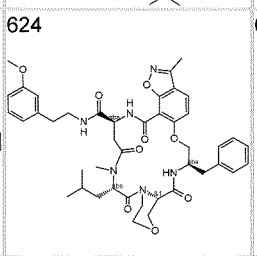
619 

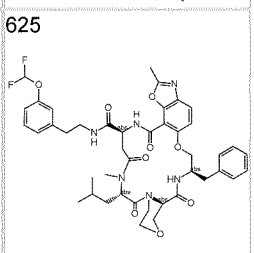
620 

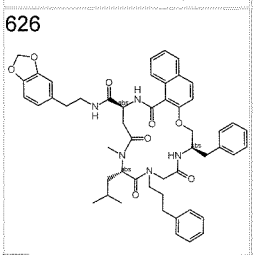
621 

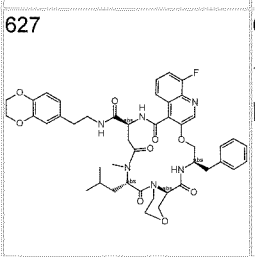
622 

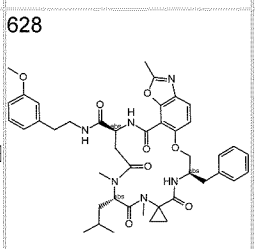
623 

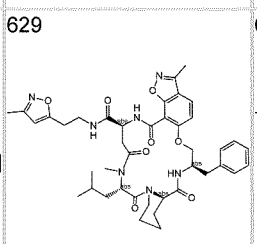
624 

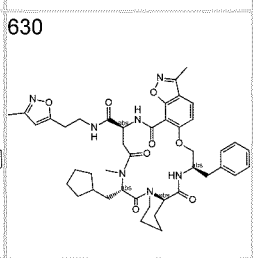
625 

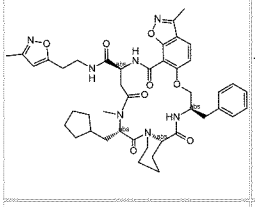
626 

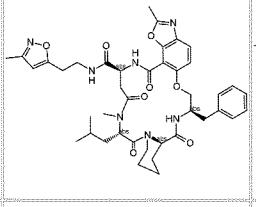
627 

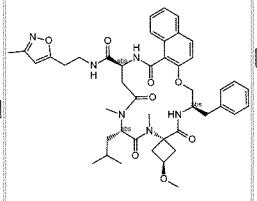
628 

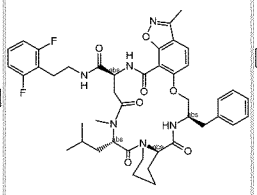
629 

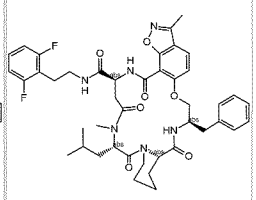
630 

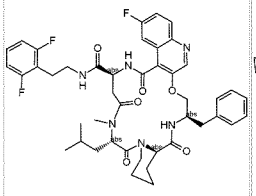
631 

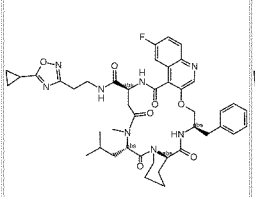
632 

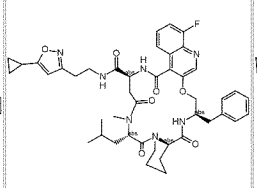
633 

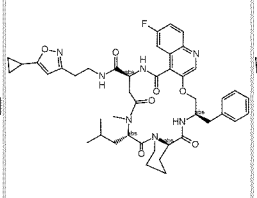
634 

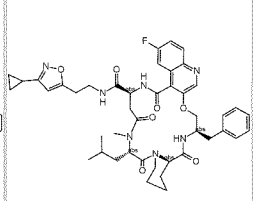
635 

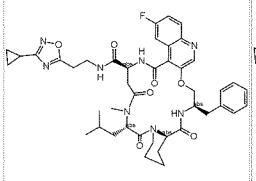
636 

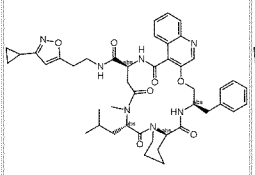
637 

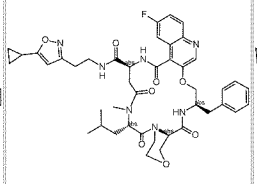
638 

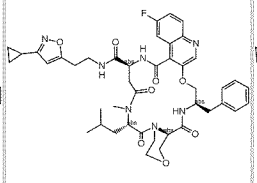
639 

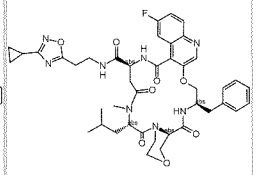
640 

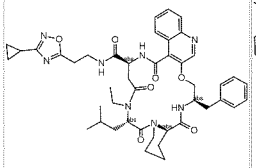
641 

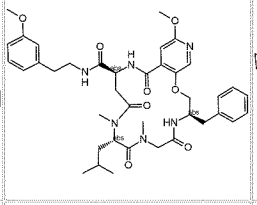
642 

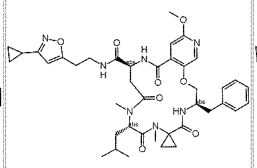
643 

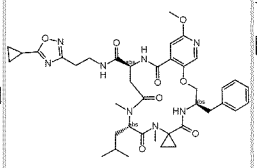
644 

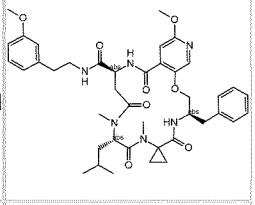
645 

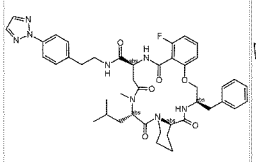
646 

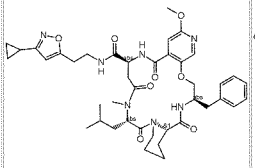
647 

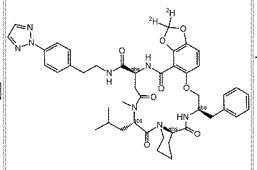
648 

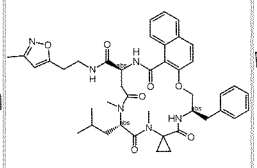
649 

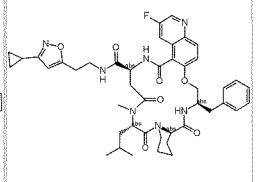
650 

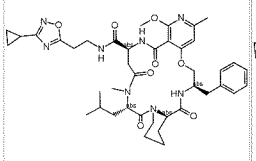
651 

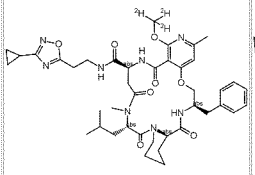
652 

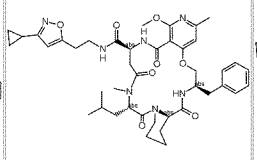
653 

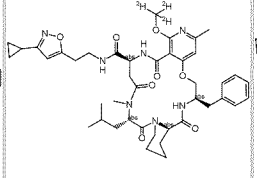
654 

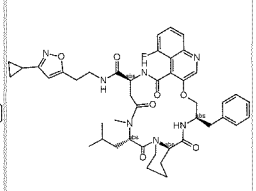
655 

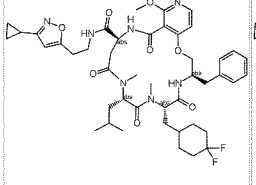
656 

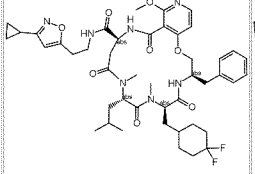
657 

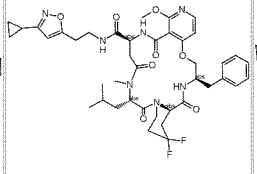
658 

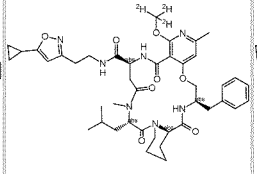
659 

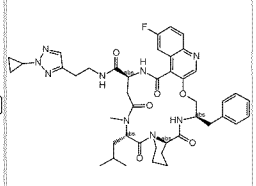
660 

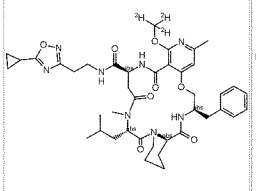
661 

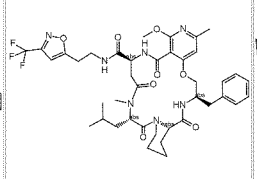
662 

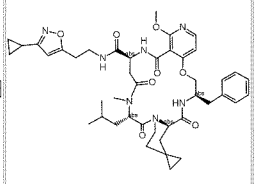
663 

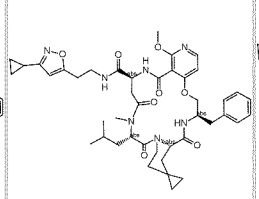
664 

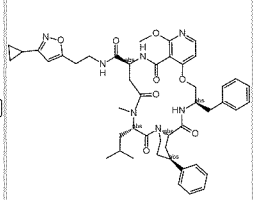
665 

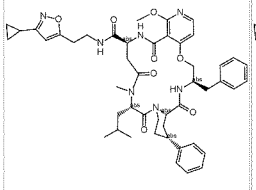
666 

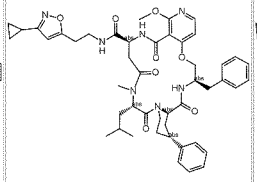
667 

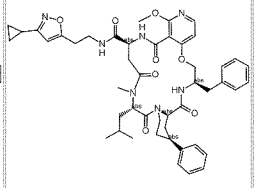
668 

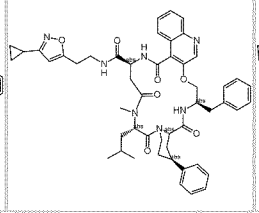
669 

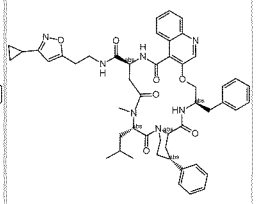
670 

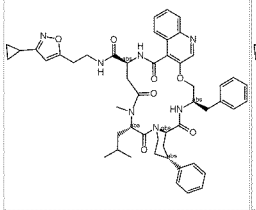
671 

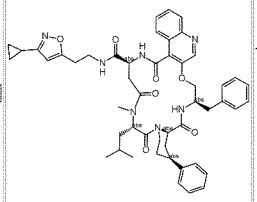
672 

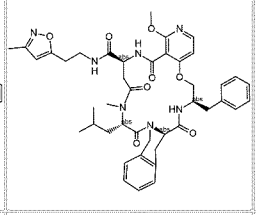
673 

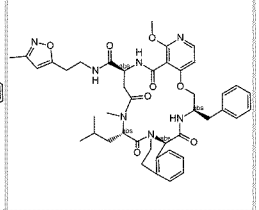
674 

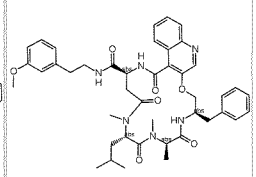
675 

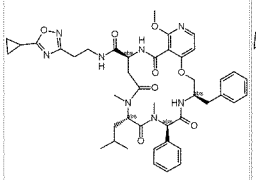
676 

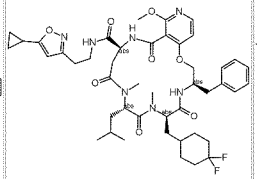
677 

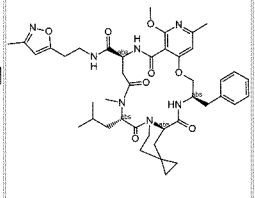
678 

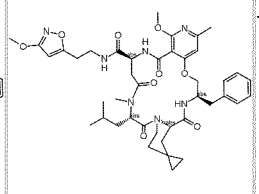
679 

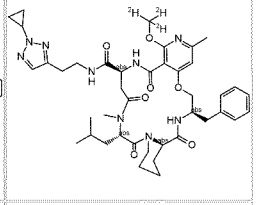
680 

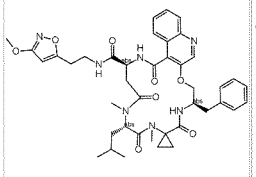
681 

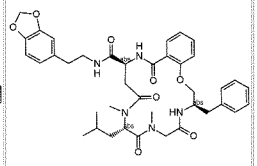
682 

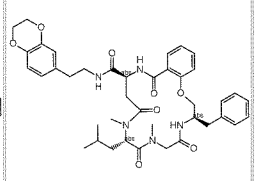
683 

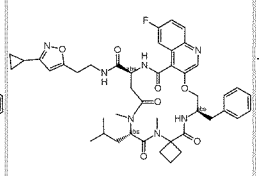
684 

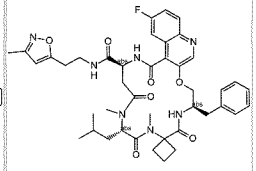
685 

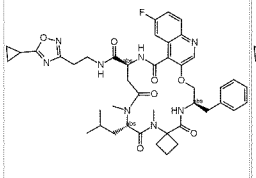
686 

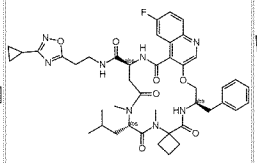
687 

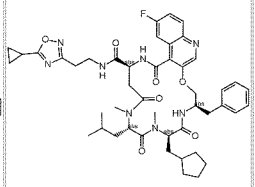
688 

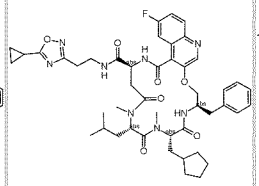
689 

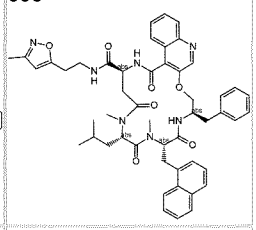
690 

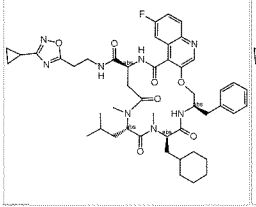
691 

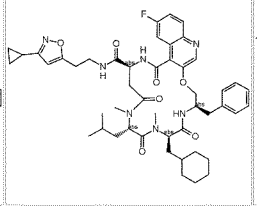
692 

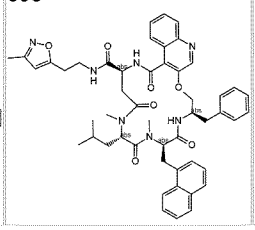
693 

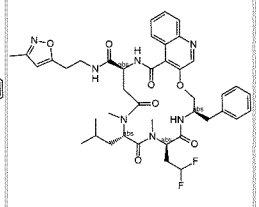
694 

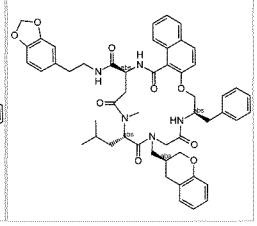
695 

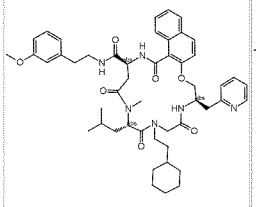
696 

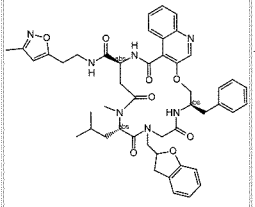
697 

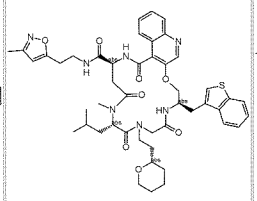
698 

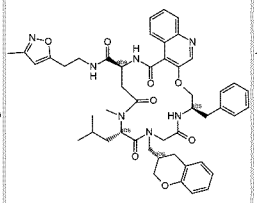
699 

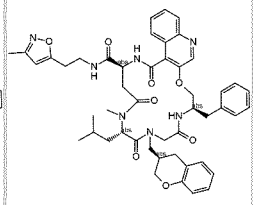
700 

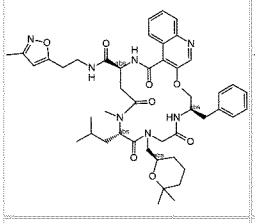
701 

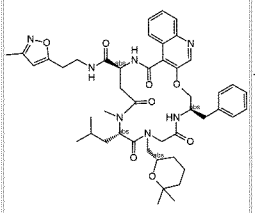
702 

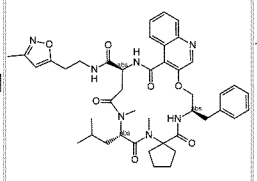
703 

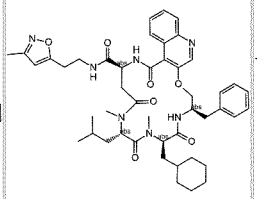
704 

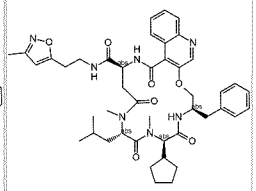
705 

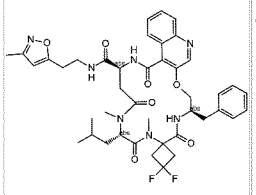
706 

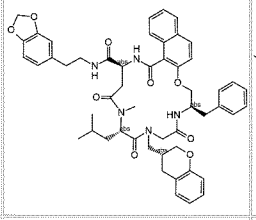
707 

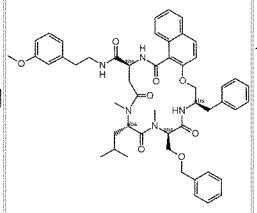
708 

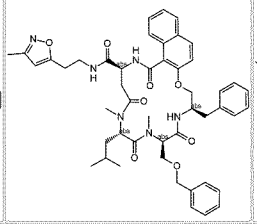
709 

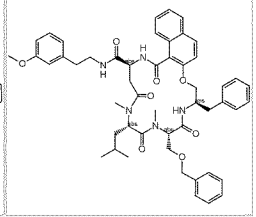
710 

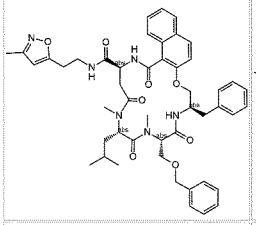
711 

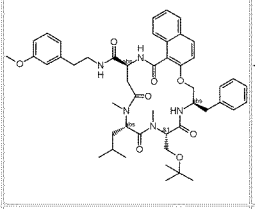
712 

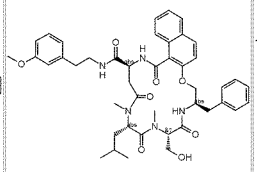
713 

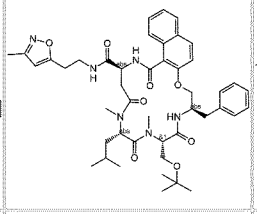
714 

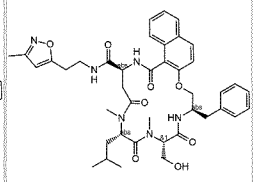
715 

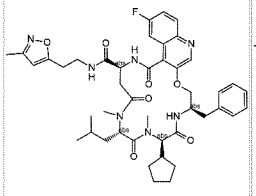
716 

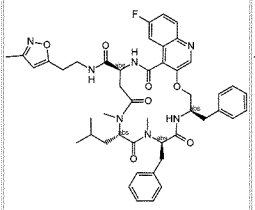
717 

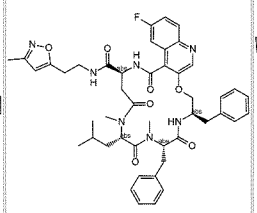
718 

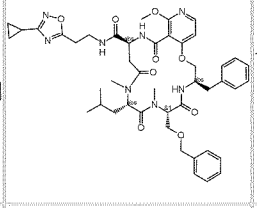
719 

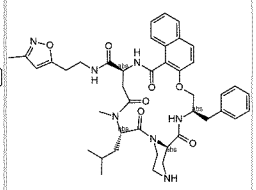
720 

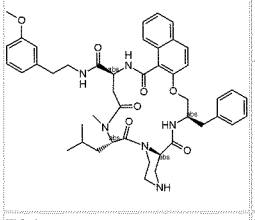
721 

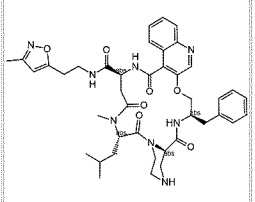
722 

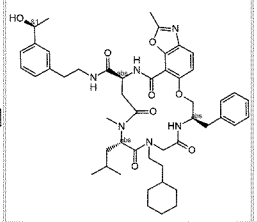
723 

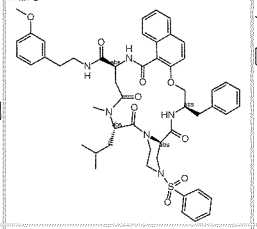
724 

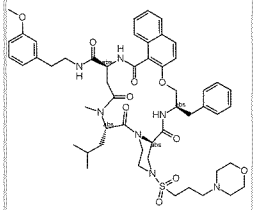
725 

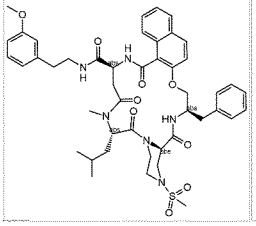
726 

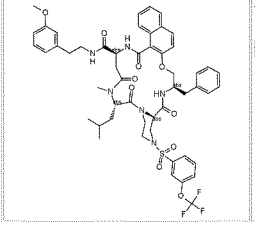
727 

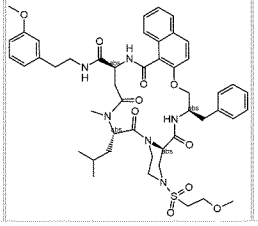
728 

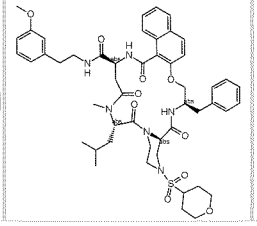
729 

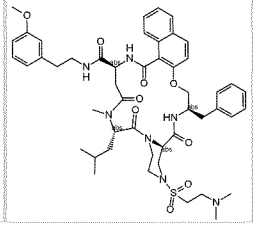
730 

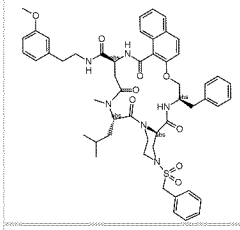
731 

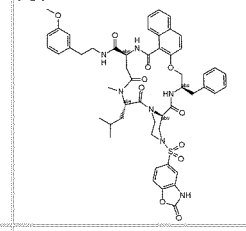
732 

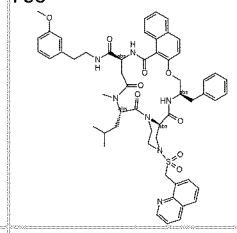
733 

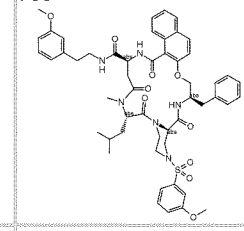
734 

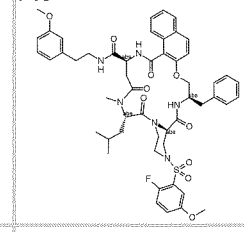
735 

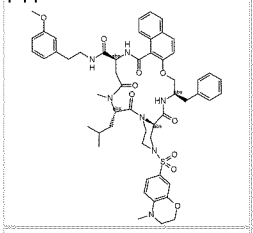
736 

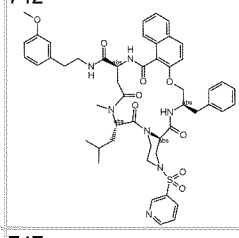
737 

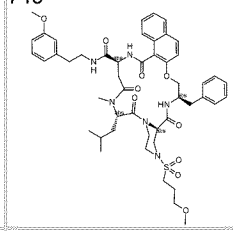
738 

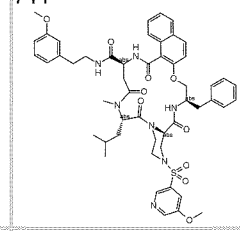
739 

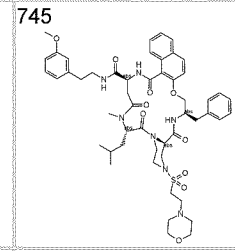
740 

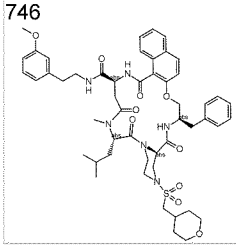
741 

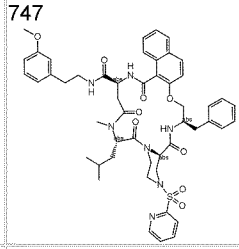
742 

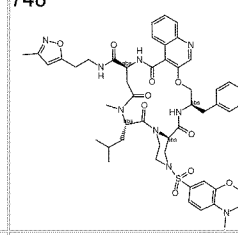
743 

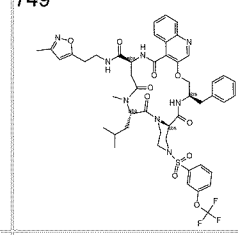
744 

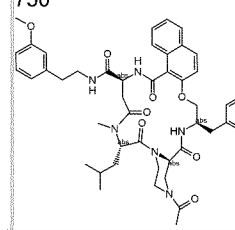
745 

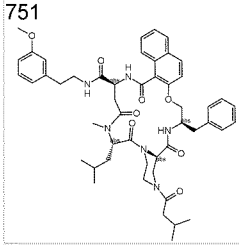
746 

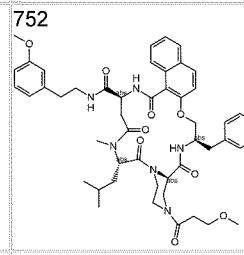
747 

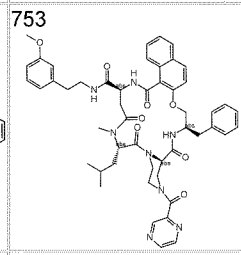
748 

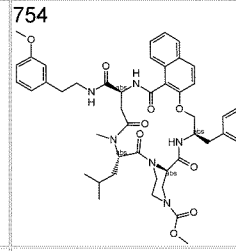
749 

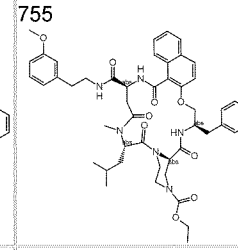
750 

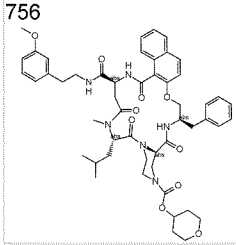
751 

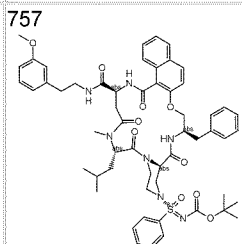
752 

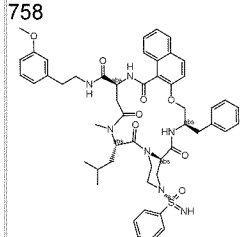
753 

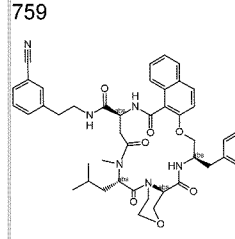
754 

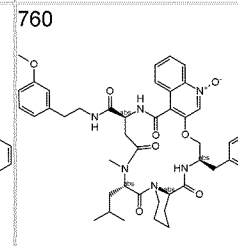
755 

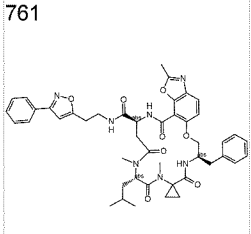
756 

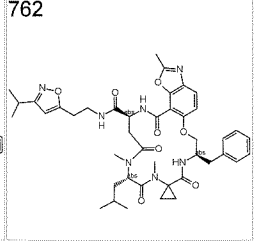
757 

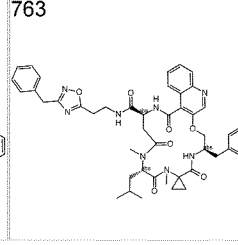
758 

759 

760 

761 

762 

763 

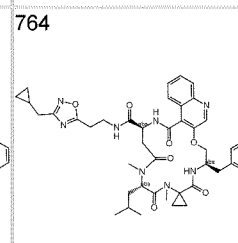
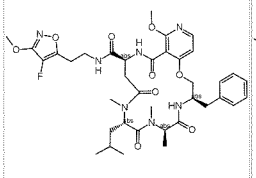
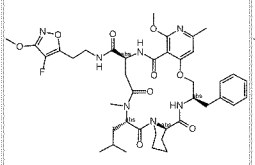
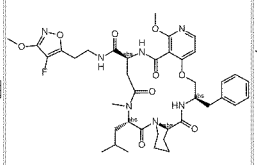
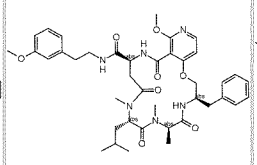
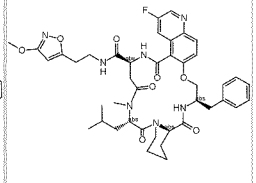
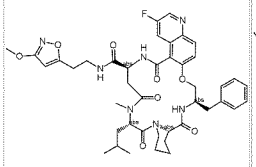
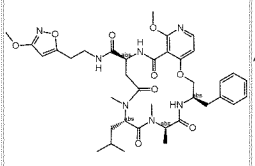
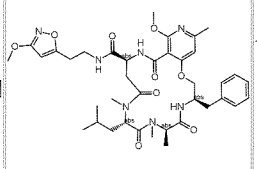
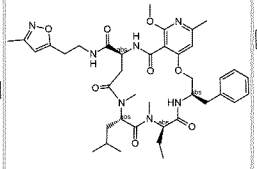
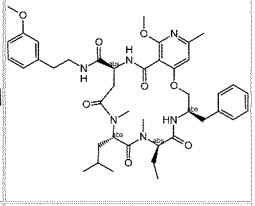
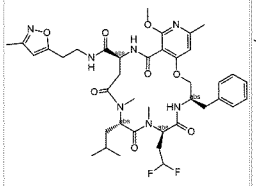
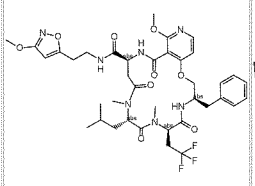
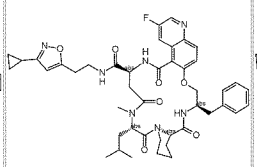
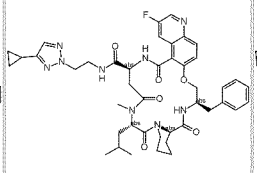
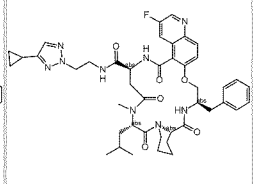
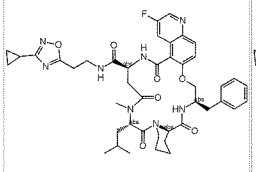
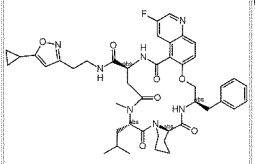
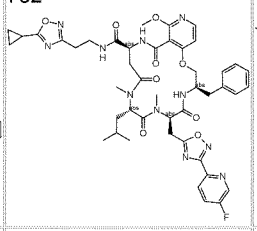
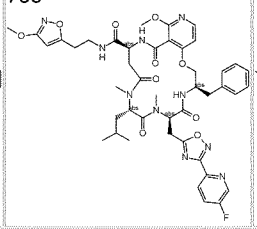
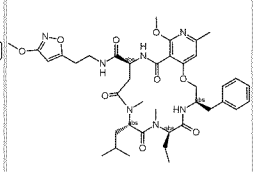
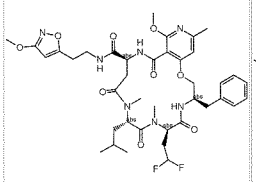
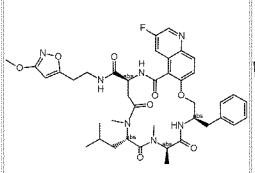
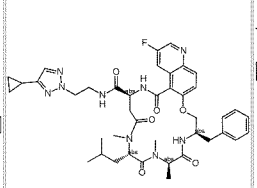
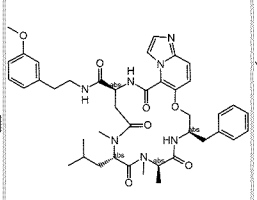
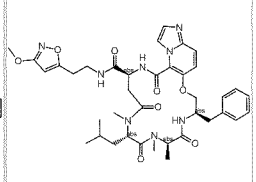
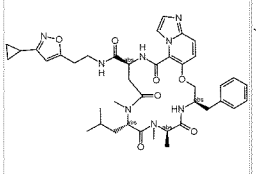
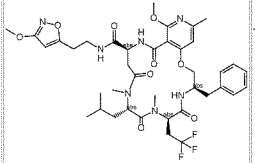
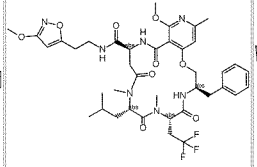
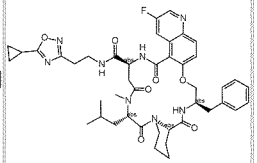
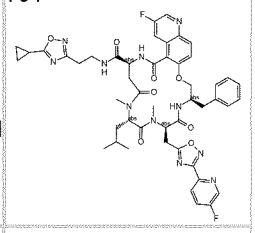
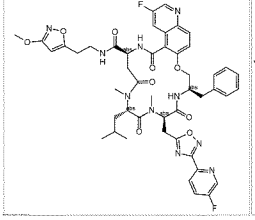
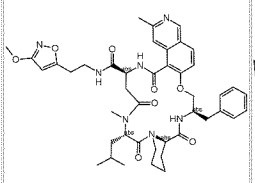
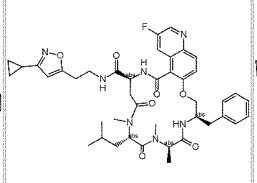
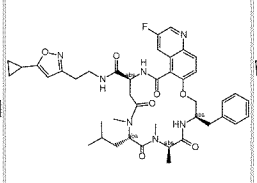
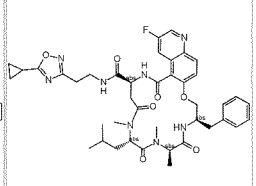
764 

Таблица 4: Структуры соединений Примеров 765 - 829

765 	766 	767 	768 	769 
770 	771 	772 	773 	774 
775 	776 	777 	778 	779 
780 	781 	782 	783 	784 
785 	786 	787 	788 	789 
790 	791 	792 	793 	794 
795 	796 	797 	798 	799 

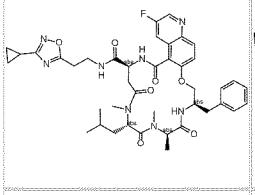
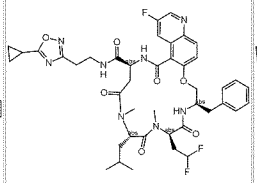
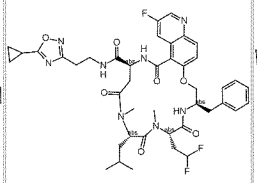
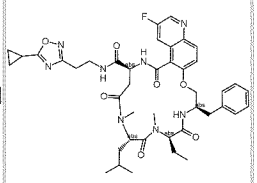
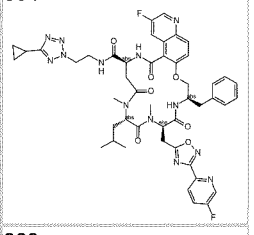
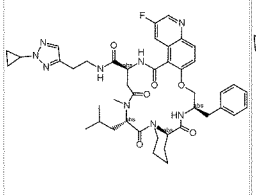
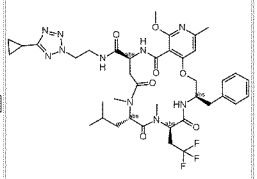
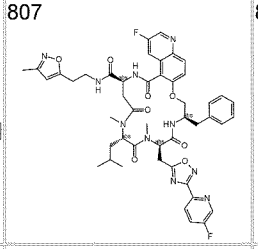
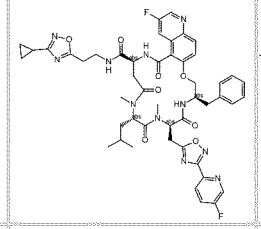
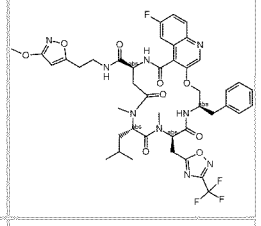
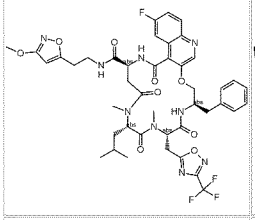
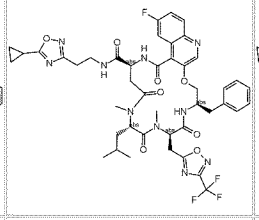
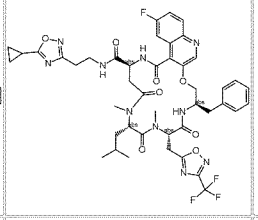
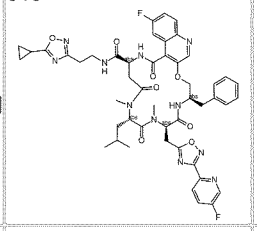
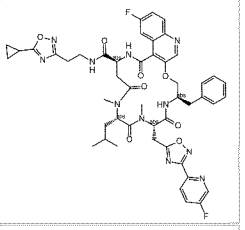
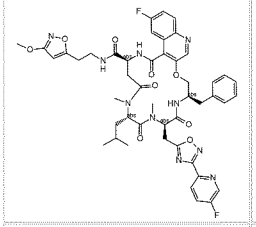
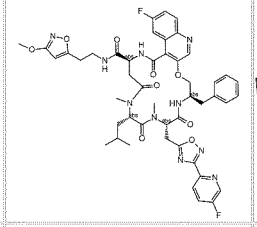
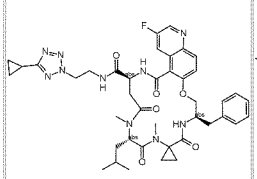
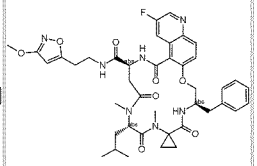
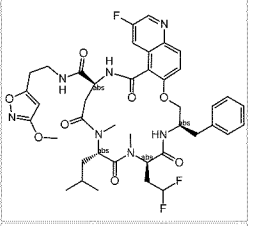
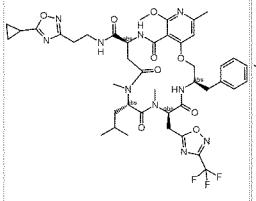
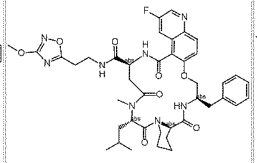
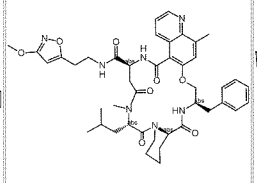
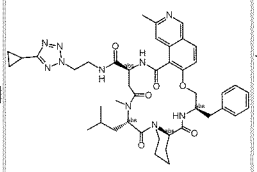
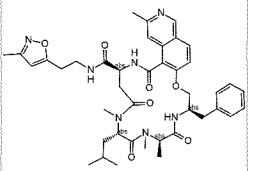
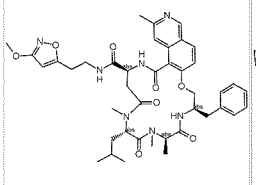
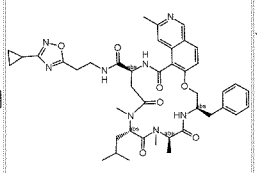
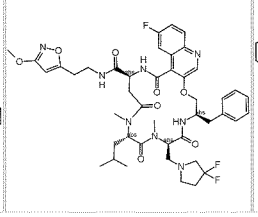
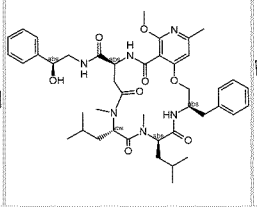
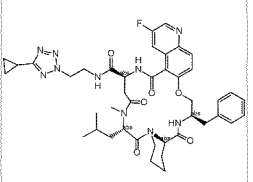
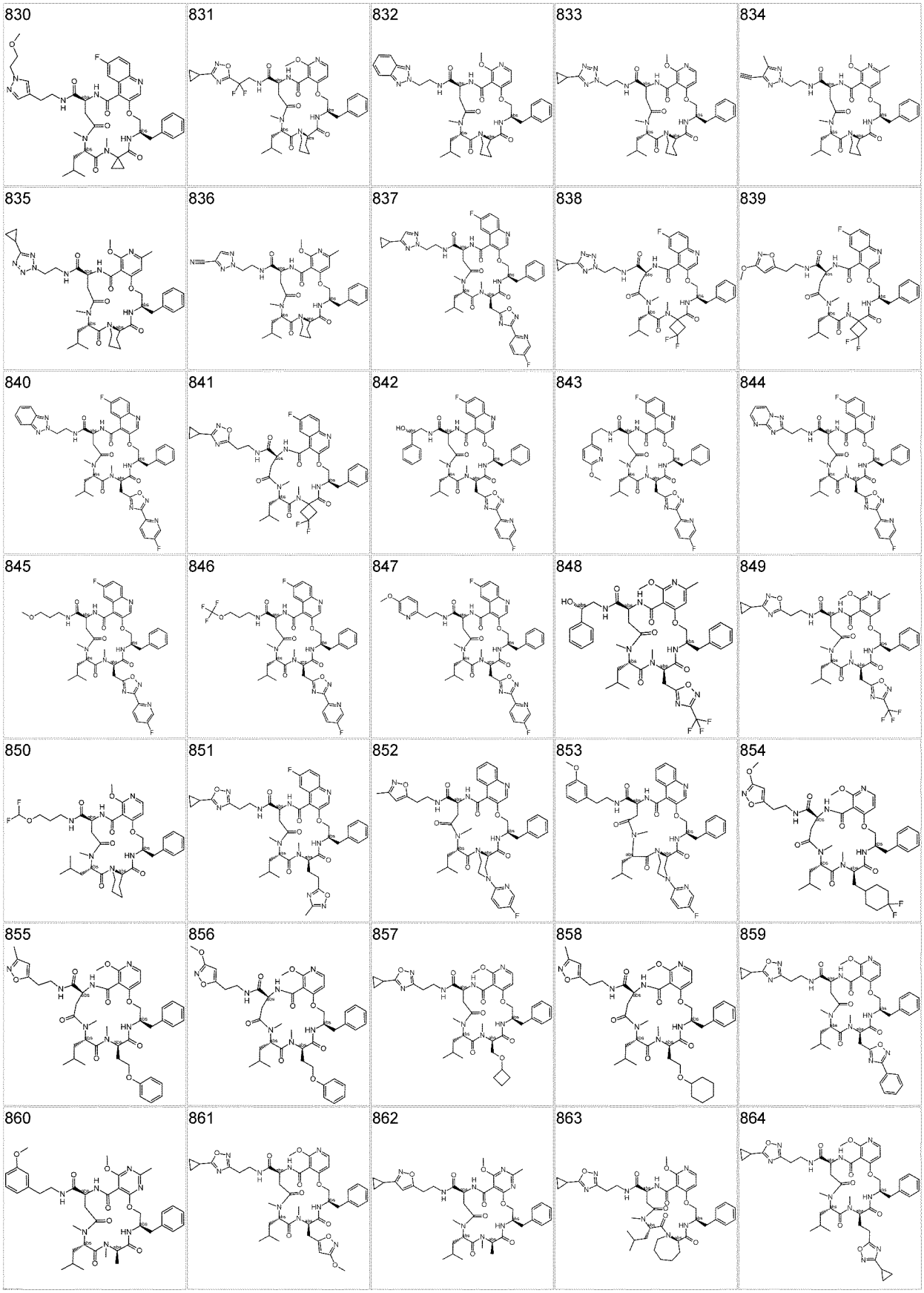
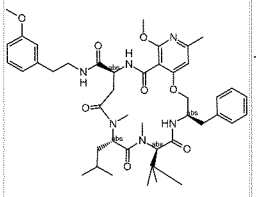
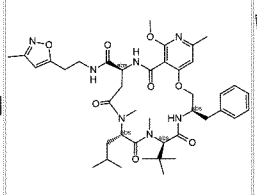
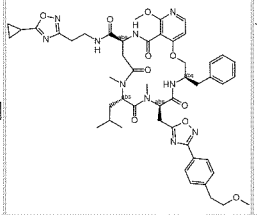
800 	801 	802 	803 	804 
805 	806 	807 	808 	809 
810 	811 	812 	813 	814 
815 	816 	817 	818 	819 
820 	821 	822 	823 	824 
825 	826 	827 	828 	829 

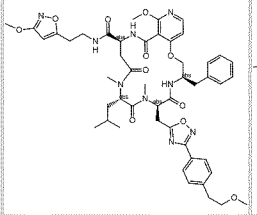
Таблица 5: Структуры соединений Примеров 830 - 983

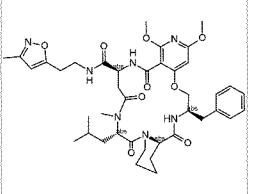


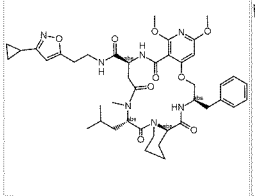
865 

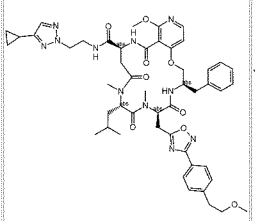
866 

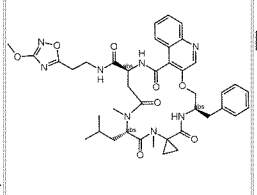
867 

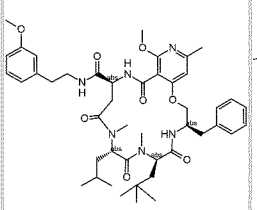
868 

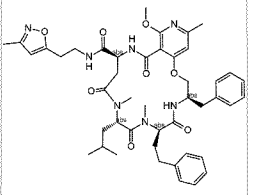
869 

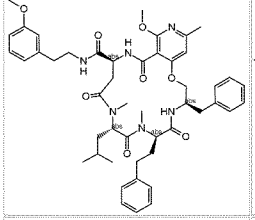
870 

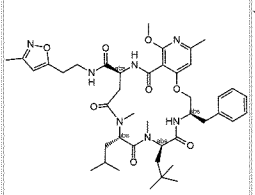
871 

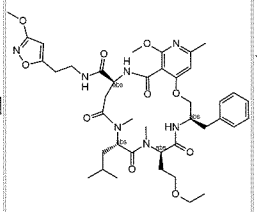
872 

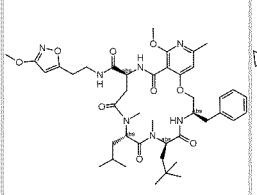
873 

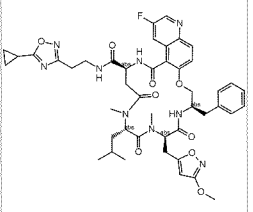
874 

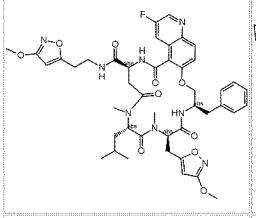
875 

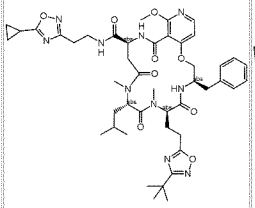
876 

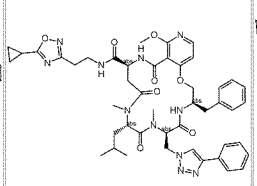
877 

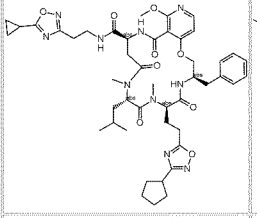
878 

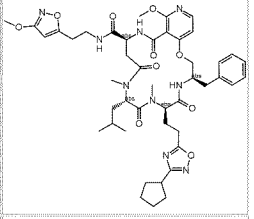
879 

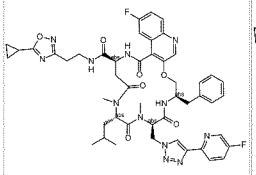
880 

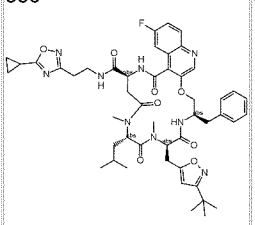
881 

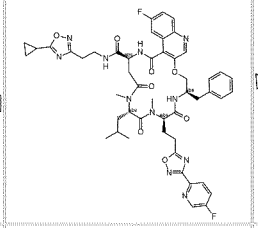
882 

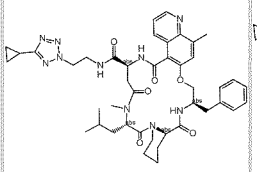
883 

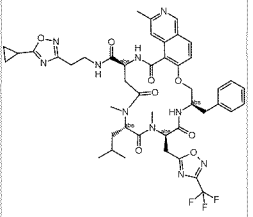
884 

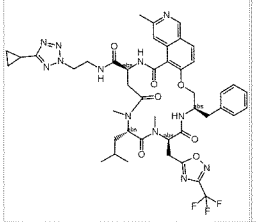
885 

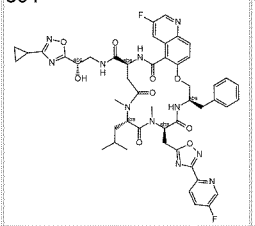
886 

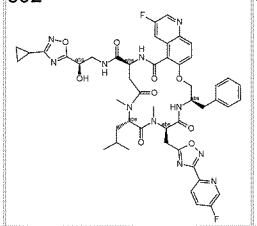
887 

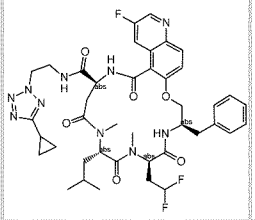
888 

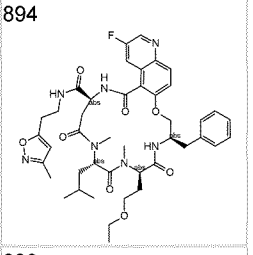
889 

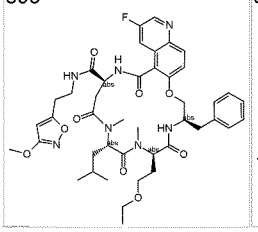
890 

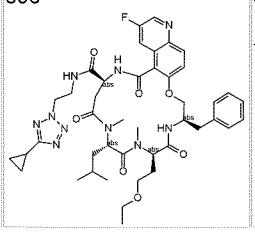
891 

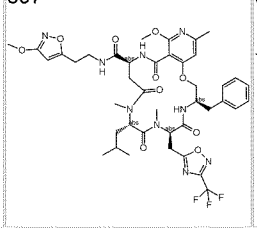
892 

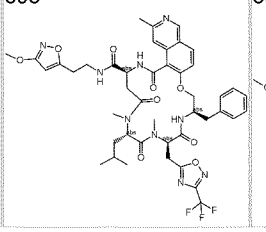
893 

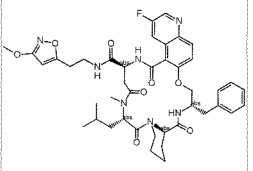
894 

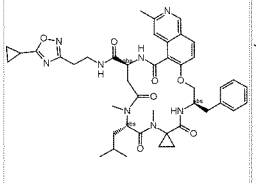
895 

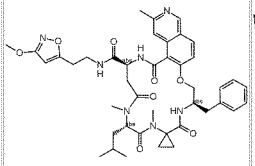
896 

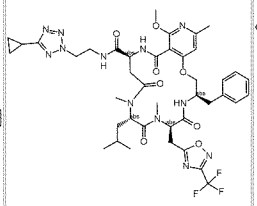
897 

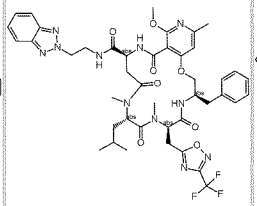
898 

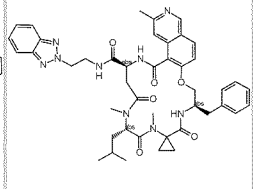
899 

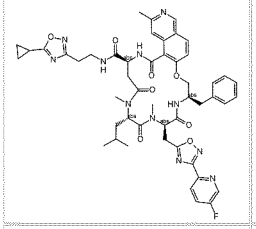
900 

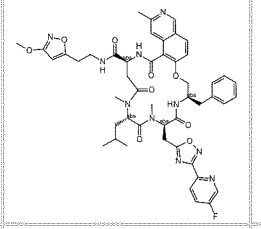
901 

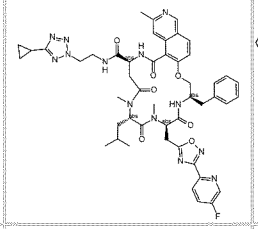
902 

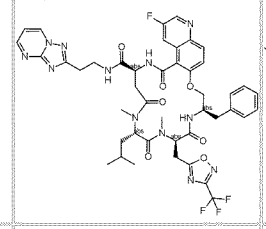
903 

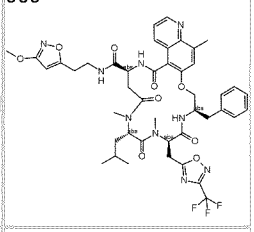
904 

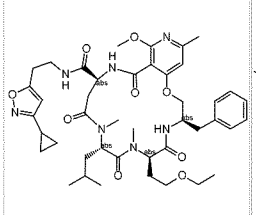
905 

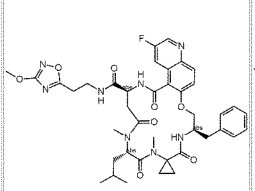
906 

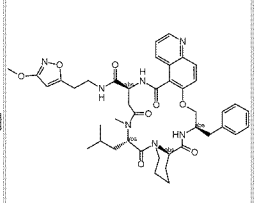
907 

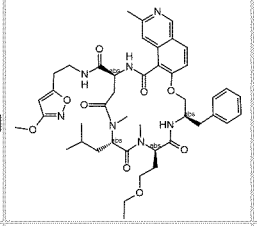
908 

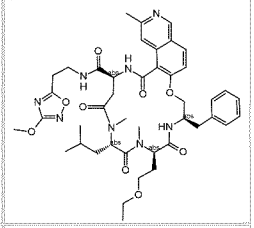
909 

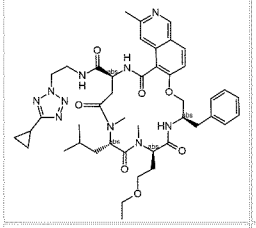
910 

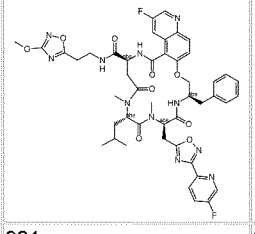
911 

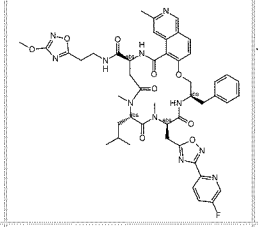
912 

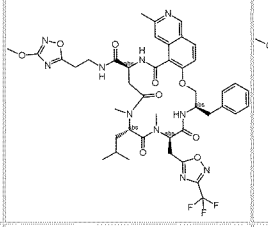
913 

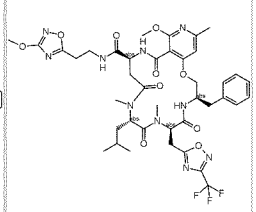
914 

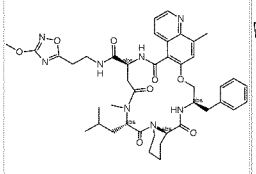
915 

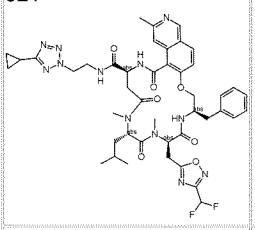
916 

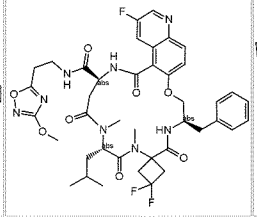
917 

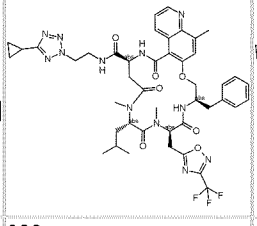
918 

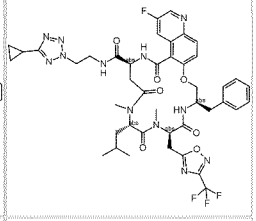
919 

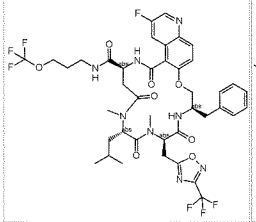
920 

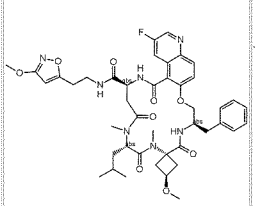
921 

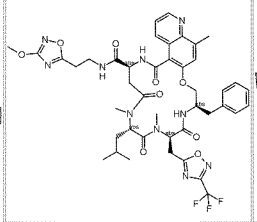
922 

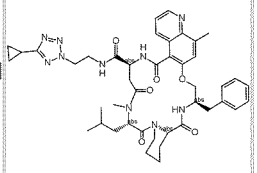
923 

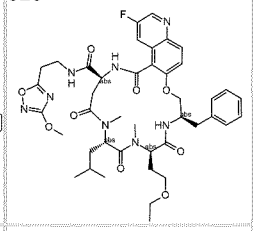
924 

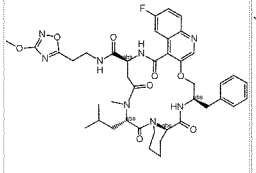
925 

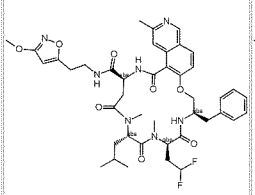
926 

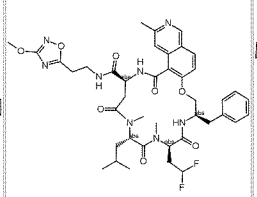
927 

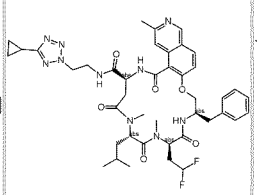
928 

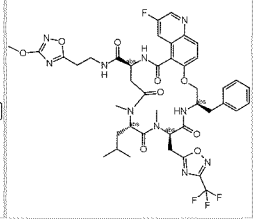
929 

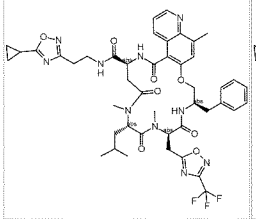
930 

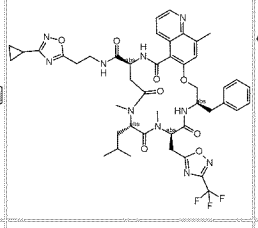
931 

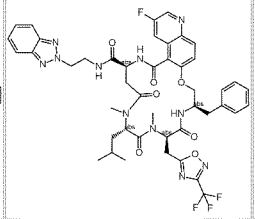
932 

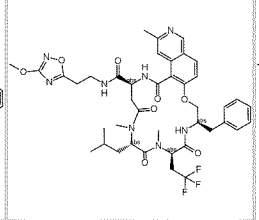
933 

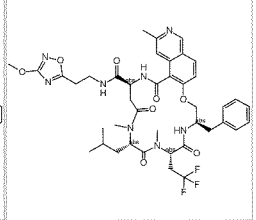
934 

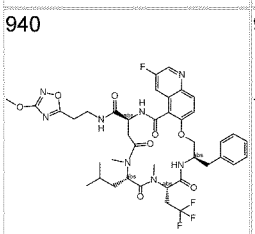
935 

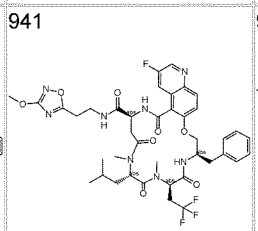
936 

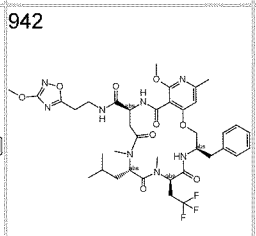
937 

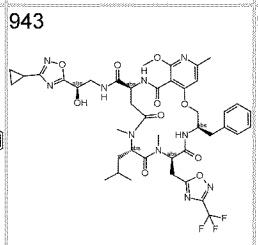
938 

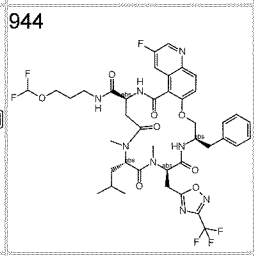
939 

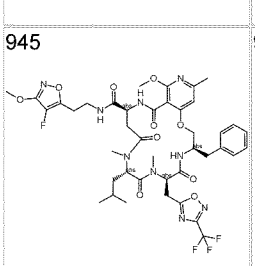
940 

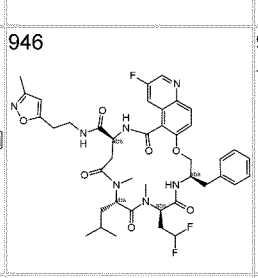
941 

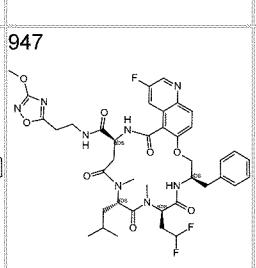
942 

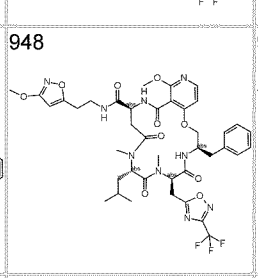
943 

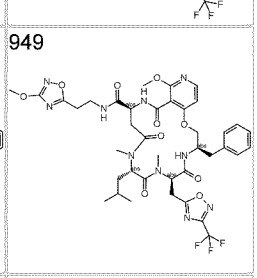
944 

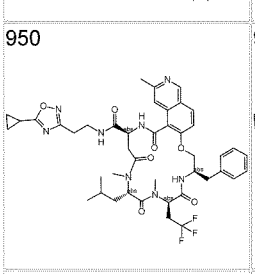
945 

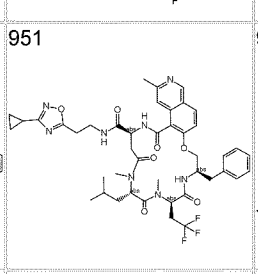
946 

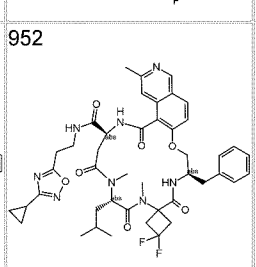
947 

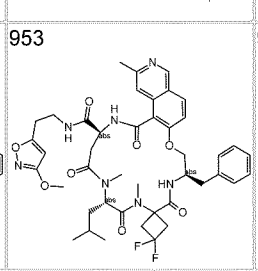
948 

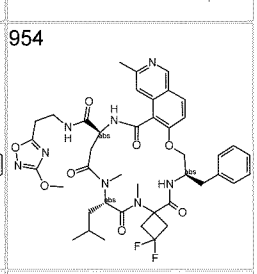
949 

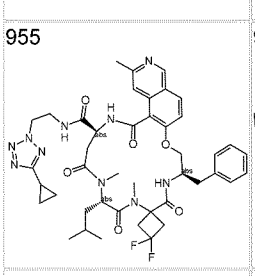
950 

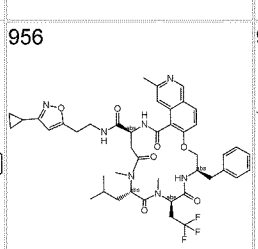
951 

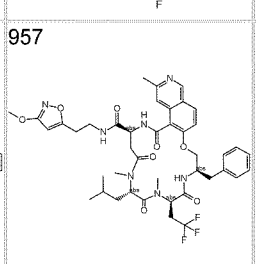
952 

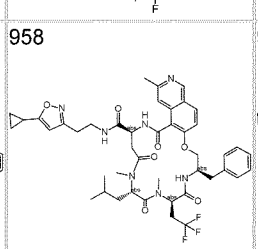
953 

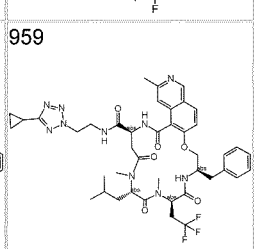
954 

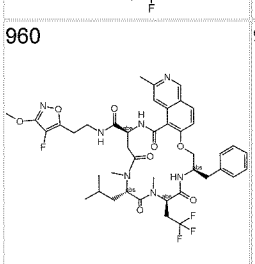
955 

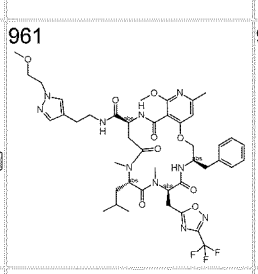
956 

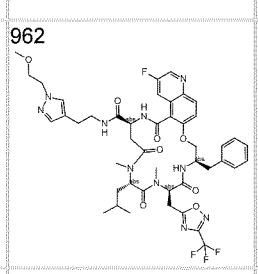
957 

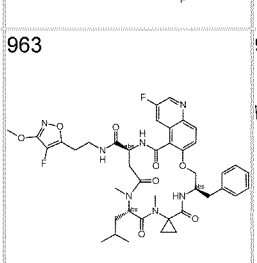
958 

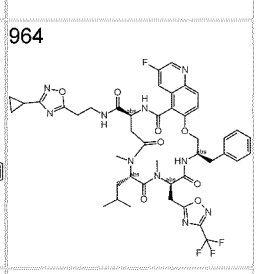
959 

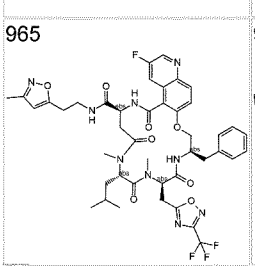
960 

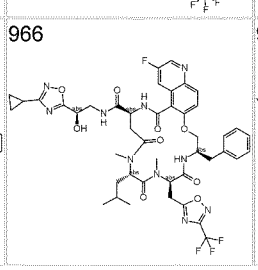
961 

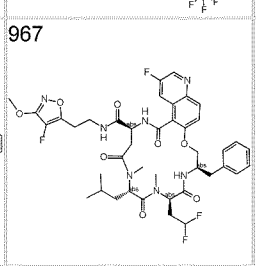
962 

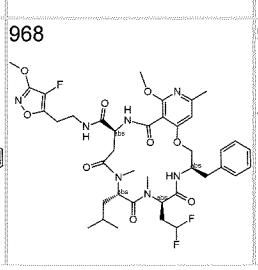
963 

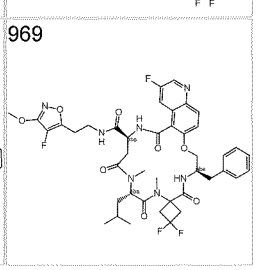
964 

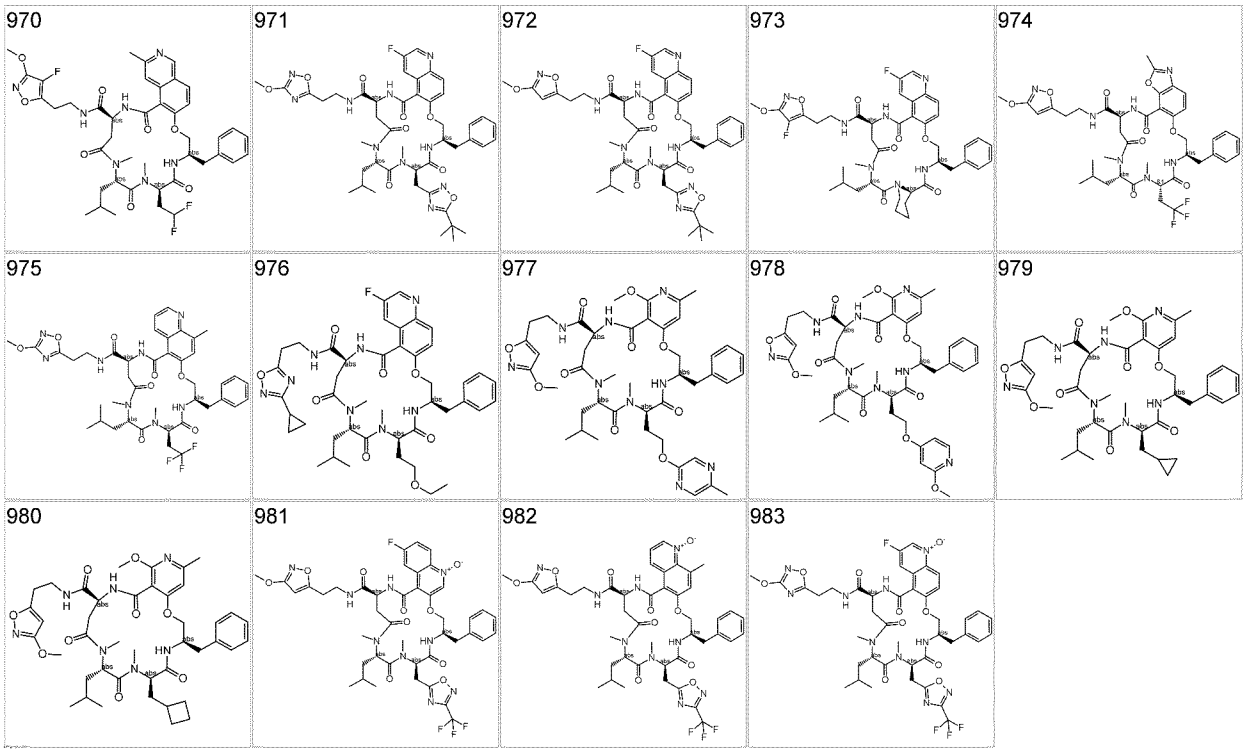
965 

966 

967 

968 

969 



В Таблицах 3, 4 и 5 выше, стереогенный или асимметричный центр, указанный в структурах как “abs”, представляет собой упомянутый стереогенный или асимметричный центр в соответствующей энантиомерно обогащенной абсолютной (*R*)- или (*S*)-конфигурации согласно изображению. Стереогенный или асимметричный центр, указанный в структурах как “&1”, представляет собой упомянутый стереогенный или асимметричный центр в соответствующей (*RS*)-конфигурации, т.е. содержащий соответствующую энантиомерно обогащенную (*R*)-конфигурацию, или энантиомерно обогащенную (*S*)-конфигурацию, или любую смесь эпимеров относительно такого центра.

II. Биологический анализ

Соединения настоящего изобретения можно дополнительно охарактеризовать в отношении их общих фармакокинетических и фармакологических свойств, используя обычные анализы, хорошо известные в данной области техники, например, касающиеся их биодоступности у различных видов (таких как крысы или собака); или в отношении их свойств касательно лекарственной безопасности и/или токсикологических свойств, используя обычные анализы, хорошо известные в данной области техники, например, касающиеся ингибирования ферментов цитохрома P450 и зависимого от времени

ингибирования, активации прегнан-X-рецептора (PXR), связывания глутатиона или фототоксического поведения.

Биологические анализы *in vitro*

Оценка значений EC_{50} и E_{max} соединений

Корректирующие активности соединений Формулы (I) в отношении CFTR определяют в соответствии со следующим экспериментальным методом. В этом методе количественно оценивают влияние инкубации соединения в течение ночи в рекомбинантной клеточной линии U2OS (DiscoveRx, #93-0987C3) на экспрессию F508del-CFTR на поверхности клеток. Эта клеточная линия создана для совместной экспрессии (i) человеческого F508del-CFTR, меченного Prolink (PK = короткий фрагмент ß-галактозидазы) и (ii) остатка фермента ß-галактозидазы (ферментный акцептор; EA), локализованного в плазматической мембране. Инкубация с соединениями, которые увеличивают уровень PK-меченного F508del-CFTR на плазматической мембране, будет приводить к комплементации фрагмента EA с образованием функционального фермента ß-галактозидазы, количественную оценку которого проводят с помощью хемилюминесцентной реакции.

Вкратце, клетки высевают при плотности 3500 клеток/лунку в 384-луночные малообъемные планшеты (Corning, #3826) в 20 мкл полной среды (Mc Coy's 5a (#36600-021, Gibco) + 10% FBS Gibco + пенициллин/стрептомицин). Клетки инкубируют в инкубаторе в течение 5 часов, после чего добавляют 5 мкл/лунку серии разбавлений соединений (5x рабочих базовых растворов в полной среде). Конечная концентрация ДМСО в данном анализе составляет 0.25%. Клетки совместно инкубируют с соединениями в течение 16 ч в инкубаторе при 37°C, 5% CO_2. На следующий день, планшеты с клетками инкубируют в течение 2 ч при КТ в темноте. Затем добавляют 10 мкл/лунку реагента для выявления (Flash detection reagent, DiscoverX, #93-0247), планшет инкубируют при КТ в темноте еще в течение 30 мин, и измеряют хемилюминесценцию. Кривые концентрация-эффект строят с использованием свойственной соединению максимальной эффективности в качестве верхнего плато, и на основании этих ККЭ определяют свойственные соединению значения EC_{50}. Специфические для конкретного соединения значения E_{max} рассчитываются относительно E_{max} корректора люмакафтора (E_{max} люмакафтор = 100%).

Рассчитанные значения EC_{50} могут колебаться в зависимости от дня проведения анализа. Колебания такого рода известны специалистам в данной области техники. Значения EC_{50} из нескольких измерений приведены в виде геометрических средних значений. Рассчитанные значения E_{max} могут колебаться в зависимости от дня проведения анализа. Колебания такого рода известны специалистам в данной области техники. Значения E_{max} из нескольких измерений приведены в виде арифметических средних значений.

Ссылочная литература

Elborn JS. (2016) Cystic fibrosis. Lancet 388:2519-2531. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, Jallat S, Dott K, Dreyer D, Crystal RG, Pavirani A, Lecocq JP, Lazdunski M (1991) Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. Nature 354: 526-8.

Таблица биологических данных:

Прим.	**EC_{50} [нмоль/л]**	**E_{max} [%]**	**Прим.**	**EC_{50} [нмоль/л]**	**E_{max} [%]**	**Прим.**	**EC_{50} [нмоль/л]**	**E_{max} [%]**
1	56	105	**17**	466	180	**33**	255	141
2	110	150	**18**	388	117	**34**	260	121
3	816	151	**19**	743	125	**35**	262	109
4	673	195	**20**	721	102	**36**	306	120
5	369	109	**21**	350	108	**37**	122	205
6	420	112	**22**	600	104	**38**	299	191
7	398	118	**23**	991	115	**39**	415	450
8	887	210	**24**	823	131	**40**	897	147
9	360	130	**25**	547	142	**41**	280	215
10	82	123	**26**	299	111	**42**	353	419
11	182	132	**27**	474	114	**43**	862	137
12	270	184	**28**	603	106	**44**	571	247
13	268	153	**29**	439	140	**45**	682	324
14	160	185	**30**	275	113	**46**	679	137
15	187	240	**31**	463	111	**47**	213	247
16	269	137	**32**	318	146	**48**	409	151

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
49	347	136
50	558	256
51	352	187
52	348	176
53	596	404
54	558	373
55	945	245
56	764	256
57	414	315
58	759	175
59	772	237
60	662	228
61	421	202
62	809	222
63	418	250
64	441	143
65	647	282
66	587	169
67	615	236
68	448	331
69	454	262
70	754	202
71	338	326
72	142	335
73	214	253
74	128	271
75	255	191
76	196	283
77	231	237
78	544	277
79	327	296

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
80	170	308
81	233	232
82	598	246
83	731	309
84	274	299
85	260	244
86	314	157
87	162	190
88	230	112
89	132	262
90	364	129
91	466	210
92	289	256
93	777	189
94	257	201
95	250	178
96	425	206
97	146	285
98	311	326
99	205	254
100	184	273
101	201	163
102	225	332
103	499	256
104	211	204
105	173	351
106	864	308
107	794	257
108	581	222
109	231	321
110	478	261

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
111	392	242
112	817	200
113	369	158
114	924	220
115	380	250
116	554	253
117	776	237
118	329	265
119	328	248
120	331	212
121	615	354
122	324	292
123	873	280
124	382	347
125	271	229
126	261	230
127	107	311
128	190	292
129	406	264
130	1000	264
131	127	320
132	110	313
133	149	213
134	506	150
135	177	255
136	270	271
137	254	311
138	538	292
139	463	381
140	142	318
141	313	331

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
142	194	381
143	922	320
144	211	327
145	309	107
146	247	318
147	270	339
148	811	198
149	191	259
150	151	130
151	759	106
152	668	133
153	460	115
154	398	102
155	260	144
156	647	123
157	395	121
158	315	169
159	385	100
160	224	116
161	250	137
162	472	132
163	377	185
164	519	167
165	287	149
166	624	111
167	822	238
168	338	193
169	334	170
170	329	267
171	144	301
172	324	213

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
173	455	212
174	954	194
175	229	179
176	821	245
177	647	248
178	680	237
179	731	251
180	388	257
181	718	251
182	406	270
183	621	237
184	410	205
185	379	275
186	644	209
187	645	267
188	586	275
189	453	270
190	334	310
191	474	295
192	316	107
193	521	118
194	613	178
195	889	202
196	425	106
197	579	132
198	195	243
199	230	214
200	210	270
201	222	109
202	187	160
203	183	134

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
204	198	173
205	175	229
206	272	164
207	317	138
208	277	188
209	392	118
210	352	108
211	309	146
212	292	130
213	292	100
214	292	221
215	214	172
216	420	102
217	202	135
218	353	143
219	206	182
220	258	103
221	833	229
222	216	249
223	388	141
224	340	144
225	191	110
226	520	213
227	290	103
228	460	190
229	279	117
230	482	103
231	592	173
232	526	105
233	610	92
234	471	110

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
235	825	117
236	435	126
237	300	128
238	375	153
239	514	142
240	1260	77
241	1660	92
242	177	232
243	181	232
244	177	239
245	260	174
246	140	105
247	146	111
248	106	191
249	116	175
250	86	160
251	83	159
252	888	111
253	88	136
254	102	152
255	183	299
256	147	319
257	249	116
258	424	117
259	428	136
260	783	243
261	327	215
262	339	231
263	448	140
264	442	117
265	266	106

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
266	357	136
267	107	275
268	100	273
269	350	251
270	423	172
271	266	185
272	374	176
273	365	169
274	288	186
275	148	333
276	91	333
277	830	134
278	709	167
279	643	112
280	297	188
281	110	361
282	114	360
283	272	231
284	337	136
285	239	118
286	177	144
287	207	154
288	147	175
289	186	160
290	188	260
291	109	210
292	114	191
293	340	137
294	265	138
295	202	174
296	158	144

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
297	193	225
298	220	186
299	109	136
300	103	210
301	112	202
302	106	193
303	180	275
304	581	193
305	533	123
306	923	139
307	423	113
308	469	103
309	456	113
310	788	202
311	454	127
312	727	111
313	313	119
314	469	111
315	115	349
316	55	343
317	661	89
318	679	295
319	574	296
320	363	297
321	816	266
322	504	197
323	742	258
324	666	247
325	187	237
326	276	273
327	461	225

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
328	987	228
329	796	198
330	418	138
331	121	240
332	309	183
333	345	182
334	323	232
335	270	262
336	207	212
337	452	116
338	292	173
339	195	237
340	278	139
341	144	237
342	464	128
343	332	270
344	126	284
345	95	268
346	106	282
347	131	282
348	340	155
349	597	258
350	546	299
351	756	127
352	297	262
353	513	177
354	231	321
355	87	307
356	167	353
357	475	124
358	411	171

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
359	318	144
360	184	224
361	264	183
362	153	247
363	252	230
364	264	201
365	398	387
366	265	172
367	249	321
368	918	147
369	107	243
370	388	229
371	226	180
372	72	360
373	200	149
374	102	333
375	461	316
376	156	284
377	704	111
378	45	138
379	76	312
380	65	325
381	68	322
382	44	264
383	65	317
384	54	282
385	191	326
386	393	149
387	342	215
388	310	163
389	115	320

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
390	269	188
391	70	319
392	327	144
393	118	314
394	262	151
395	110	316
396	241	190
397	262	207
398	125	280
399	506	146
400	164	292
401	559	189
402	305	314
403	550	179
404	157	254
405	343	171
406	409	173
407	684	123
408	241	134
409	214	144
410	129	269
411	138	250
412	377	291
413	557	129
414	372	251
415	840	274
416	526	345
417	437	343
418	276	259
419	358	243
420	437	231

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
421	391	320
422	192	193
423	278	239
424	831	235
425	348	364
426	269	217
427	248	274
428	614	218
429	606	224
430	964	194
431	208	281
432	474	413
433	167	344
434	664	327
435	895	119
436	458	300
437	844	159
438	474	422
439	253	345
440	788	296
441	815	326
442	443	154
443	316	275
444	1050	199
445	958	194
446	900	248
447	447	220
448	961	109
449	543	165
450	379	107
451	257	307

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
452	886	292
453	417	251
454	234	236
455	677	211
456	250	185
457	326	144
458	209	238
459	726	390
460	310	398
461	444	262
462	345	130
463	278	269
464	319	109
465	800	387
466	548	328
467	936	152
468	504	361
469	381	110
470	662	169
471	981	278
472	284	239
473	585	119
474	478	359
475	992	314
476	333	344
477	754	327
478	168	337
479	480	253
480	201	276
481	448	225
482	414	247

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
483	517	311
484	251	117
485	238	204
486	201	303
487	1340	147
488	910	270
489	625	273
490	222	181
491	209	178
492	305	168
493	687	253
494	260	295
495	296	207
496	523	317
497	535	171
498	198	313
499	189	321
500	553	199
501	198	308
502	752	295
503	772	137
504	149	298
505	229	330
506	318	211
507	469	337
508	382	378
509	75	327
510	108	256
511	624	314
512	300	316
513	815	169

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
514	170	304
515	518	140
516	494	155
517	986	222
518	655	189
519	184	332
520	345	155
521	433	191
522	204	237
523	483	352
524	60	339
525	56	288
526	394	167
527	151	318
528	321	337
529	947	206
530	334	353
531	265	336
532	397	375
533	221	352
534	273	394
535	407	424
536	175	358
537	384	294
538	80	340
539	95	391
540	269	256
541	185	357
542	368	334
543	785	399
544	774	398

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
545	349	385
546	350	411
547	281	330
548	106	326
549	166	167
550	687	129
551	222	317
552	413	358
553	287	304
554	324	310
555	219	309
556	327	322
557	594	253
558	167	355
559	155	236
560	114	249
561	437	215
562	444	282
563	125	330
564	49	298
565	338	254
566	703	278
567	384	307
568	391	238
569	108	270
570	374	323
571	47	347
572	701	200
573	423	306
574	308	319
575	411	273

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
576	523	268
577	600	268
578	53	319
579	399	131
580	198	319
581	300	303
582	116	279
583	339	90
584	575	156
585	176	168
586	221	165
587	414	106
588	650	102
589	298	160
590	362	201
591	341	259
592	881	119
593	614	190
594	810	171
595	332	233
596	167	195
597	168	211
598	759	312
599	151	299
600	97	286
601	589	138
602	286	299
603	205	301
604	354	103
605	637	257
606	521	150

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
607	121	283
608	804	267
609	574	320
610	89	311
611	344	251
612	148	298
613	82	312
614	484	317
615	465	170
616	581	92
617	75	318
618	80	309
619	155	322
620	316	266
621	339	288
622	199	296
623	248	349
624	921	171
625	781	186
626	163	253
627	786	395
628	363	355
629	521	215
630	261	175
631	898	133
632	927	326
633	652	316
634	173	178
635	404	112
636	91	276
637	106	300

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
638	182	297
639	173	305
640	132	339
641	87	305
642	168	366
643	220	270
644	277	270
645	289	211
646	158	201
647	820	182
648	748	159
649	908	149
650	596	214
651	375	127
652	593	155
653	332	140
654	290	330
655	150	318
656	357	327
657	347	291
658	283	300
659	359	325
660	91	358
661	421	247
662	124	297
663	801	210
664	231	291
665	119	323
666	484	311
667	764	149
668	160	330

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
669	856	230
670	353	167
671	235	179
672	103	312
673	67	314
674	262	133
675	194	159
676	62	267
677	37	283
678	355	296
679	869	277
680	448	340
681	447	313
682	110	351
683	362	262
684	986	235
685	500	234
686	436	332
687	794	107
688	458	104
689	245	390
690	478	401
691	201	364
692	104	301
693	40	401
694	241	213
695	201	237
696	14	252
697	27	306
698	199	313
699	299	338

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
700	188	186
701	165	268
702	295	162
703	316	167
704	398	156
705	305	193
706	707	162
707	502	305
708	874	195
709	47	284
710	149	280
711	778	301
712	187	211
713	31	432
714	36	410
715	64	283
716	144	313
717	69	348
718	359	272
719	124	313
720	881	244
721	142	328
722	101	347
723	512	160
724	93	345
725	1370	200
726	624	234
727	5050	138
728	235	232
729	100	258
730	593	248

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
731	381	248
732	64	239
733	349	235
734	299	325
735	314	176
736	153	286
737	665	298
738	110	256
739	101	297
740	111	280
741	116	294
742	214	246
743	207	217
744	178	239
745	693	206
746	211	213
747	234	213
748	529	295
749	153	301
750	784	267
751	217	213
752	706	200
753	430	264
754	219	279
755	168	270
756	311	252
757	145	280
758	334	266
759	296	131
760	723	333
761	676	202

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
762	929	333
763	264	181
764	374	315
765	300	323
766	154	393
767	212	390
768	497	292
769	140	346
770	1001	228
771	597	299
772	514	343
773	841	339
774	751	345
775	875	359
776	325	360
777	875	216
778	141	302
779	811	213
780	116	280
781	124	296
782	859	439
783	889	410
784	311	391
785	210	365
786	156	337
787	190	323
788	549	344
789	675	358
790	650	350
791	80	345
792	628	261

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
793	235	105
794	83	354
795	141	384
796	156	321
797	399	308
798	197	324
799	258	335
800	266	352
801	149	330
802	723	200
803	248	355
804	115	360
805	191	276
806	233	394
807	206	358
808	116	399
809	10	391
810	161	285
811	19	333
812	127	280
813	110	346
814	631	242
815	128	413
816	741	286
817	420	375
818	385	359
819	276	431
820	49	461
821	200	392
822	131	363
823	241	366

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
824	674	354
825	353	388
826	283	340
827	54	379
828	299	317
829	142	320
830	1040	310
831	491	231
832	518	367
833	615	411
834	240	300
835	363	326
836	967	257
837	198	358
838	118	358
839	123	336
840	128	363
841	120	271
842	495	305
843	114	368
844	1040	356
845	453	308
846	165	261
847	186	340
848	225	364
849	46	465
850	1150	224
851	148	310
852	163	249
853	92	322
854	136	326

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
855	80	341
856	35	357
857	407	337
858	95	308
859	36	342
860	578	288
861	722	384
862	921	335
863	587	326
864	617	385
865	103	356
866	337	324
867	31	413
868	18	397
869	358	305
870	201	316
871	32	378
872	535	318
873	41	336
874	66	332
875	21	333
876	113	317
877	186	361
878	27	336
879	63	360
880	59	359
881	309	337
882	473	367
883	111	344
884	96	385
885	78	328

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
886	15	359
887	111	340
888	170	410
889	34	403
890	34	409
891	1490	402
892	467	442
893	216	394
894	339	431
895	136	409
896	188	427
897	32	454
898	22	440
899	819	294
900	831	374
901	736	390
902	55	453
903	51	414
904	722	365
905	311	415
906	294	433
907	425	454
908	94	401
909	17	430
910	477	423
911	531	341
912	272	332
913	294	390
914	368	358
915	334	361
916	196	470

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
917	487	398
918	42	462
919	104	443
920	175	380
921	231	393
922	302	396
923	26	500
924	33	409
925	92	286
926	759	416
927	27	492
928	971	247
929	306	513
930	142	460
931	298	507
932	373	491
933	399	485
934	37	528
935	24	496
936	26	469
937	59	460
938	245	498
939	737	288
940	673	298
941	135	459
942	194	460
943	240	471
944	77	336
945	33	502
946	447	404
947	281	458

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
948	61	501
949	113	518
950	201	464
951	165	405
952	339	438
953	268	394
954	382	383
955	381	394
956	508	412
957	192	451
958	338	439
959	222	413
960	85	507
961	353	453
962	103	453
963	267	447
964	21	418
965	32	453
966	82	404
967	92	472
968	226	478
969	142	452
970	109	463
971	163	482
972	128	436
973	117	446
974	703	440
975	119	497
976	179	348
977	281	410
978	129	457

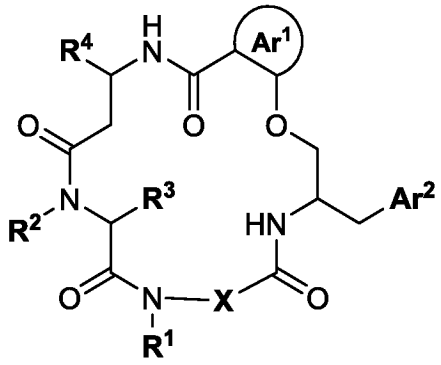
Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
979	209	394
980	53	435
981	133	448

Прим.	EC_{50} [нмоль/л]	E_{max} [%]
982	236	530
983	270	506

Эталонное соединение 1: Апицидин приобретали у компании Sigma-Aldrich и оценивали в вышеуказанном анализе DiscoveRx в тех же условиях; соединение показало EC_{50}: >20000 нмоль/л.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I)



Формула (I),

где

❖ **X** представляет собой $-C\mathbf{R}^{X1}\mathbf{R}^{X2}$, где

➢ $\mathbf{R}^{X1}$ и $\mathbf{R}^{X2}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, которое представляет собой:

▪ C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил;

▪ C_{5-6}-циклоалкан-1,1-диил, который конденсирован с бензольным кольцом;

▪ C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил, где указанная C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диильная группа независимо монозамещена посредством C_{1-3}-алкокси, фтора или гидрокси; или дизамещена посредством фтора;

▪ C_{4-6}-гетероциклоалкандиил, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом азота, где указанный азот, когда он имеет свободную валентность, является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила и $-COO-C_{1-3}$-алкила; или

▪ C_{4-6}-гетероциклоалкандиил, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкандиил содержит один кольцевой атом кислорода;

➢ $\mathbf{R}^{X1}$ и $\mathbf{R}^{X2}$ оба независимо представляют собой C_{1-4}-алкил; или

➢ $\mathbf{R}^{X1}$ представляет собой водород, и

$\mathbf{R}^{X2}$ представляет собой

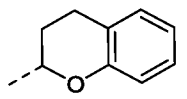
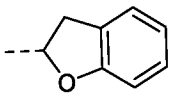
▪ водород;

▪ C_{1-6}-алкил;

▪ C_{1-4}-фторалкил;

▪ C_{3-6}-циклоалкил;

- C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством
  - гидрокси;
  - C_{1-4}-алкокси;
  - $-\mathbf{L}^{X1}$-C_{3-6}-циклоалкила, где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или дизамещен посредством фтора; и где $\mathbf{L}^{X1}$ независимо представляет собой прямую связь или кислород;
  - C_{4-6}-гетероциклоалкила, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода;
  - $-N\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}$, где $\mathbf{R}^{N1}$ и $\mathbf{R}^{N2}$ вместе с азотом образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо, содержащее атом азота, где указанное кольцо моно- или дизамещено посредством фтора;
  - частично ароматического бициклического кольца, которое представляет собой

 или  ; или

- $-\mathbf{L}^{X2}$-$\mathbf{Ar}^{X2}$, где
  - $\mathbf{L}^{X2}$ независимо представляет собой прямую связь, C_{1-3}-алкилен, $-C_{1-3}$-алкилен-O-* или $-C_{1-3}$-алкилен-O-C_{1-2}-алкилен-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $\mathbf{Ar}^{X2}$; и
  - $\mathbf{Ar}^{X2}$ независимо представляет собой арил или 5-10-членный гетероарил; где указанная группа $\mathbf{Ar}^{X2}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из
    - C_{1-4}-алкила;
    - C_{1-3}-алкокси;
    - галогена;
    - C_{3-6}-циклоалкила;
    - C_{1-3}-фторалкила; и
    - $\mathbf{Ar}^{X3}$, где $\mathbf{Ar}^{X3}$ независимо представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где указанная группа $\mathbf{Ar}^{X3}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкила, C_{3-5}-циклоалкила, C_{1-3}-фторалкила и галогена;

и

$\mathbf{R^1}$ независимо представляет собой

- водород;
- -C_{1-8}-алкил;
- -C_{2-6}-алкил, где указанный C_{2-6}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-4}-алкокси;
- -C_{1-6}-алкил, где указанный C_{1-6}-алкил монозамещен посредством $\mathbf{R^{11}}$; где $\mathbf{R^{11}}$ независимо представляет собой

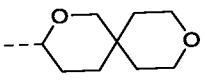
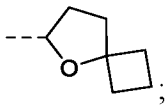
➢ насыщенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два кольцевых гетероатома, где указанные гетероатомы независимо выбирают из азота и кислорода, где указанный 5- или 6-членный гетероциклоалкил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, галогена и бензила;

➢ C_{3-6}-циклоалкил, где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси;

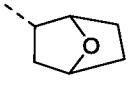
➢ фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, галогена, циано и морфолин-4-ила;

➢ бензилокси;

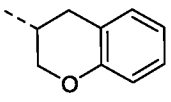
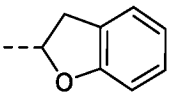
➢ спироциклический фрагмент, который представляет собой

 или  ;

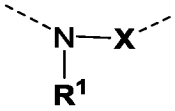
➢ насыщенное бициклическое кольцо, которое представляет собой

 ; или

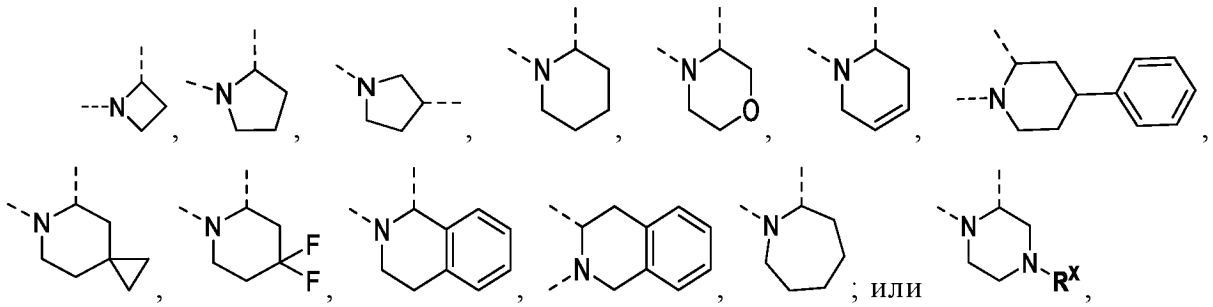
➢ частично ароматическое бициклическое кольцо, которое представляет собой

 или  ;

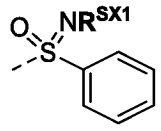
❖ или фрагмент



представляет собой гетероциклическое кольцо, которое означает

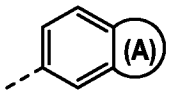


где $\mathbf{R^X}$ представляет собой

- водород;
- C_{1-4}-алкил;
- C_{3-6}-циклоалкил;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством C_{3-4}-циклоалкила;
- C_{2-4}-алкил, где указанный C_{2-4}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
- фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена;
-  , где $\mathbf{R^{SX1}}$ представляет собой водород или -CO-O-C_{1-4}-алкил;
- -CO-$\mathbf{R^{OX1}}$ или -SO_2-$\mathbf{R^{OX1}}$; где $\mathbf{R^{OX1}}$ независимо представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси, тетрагидропиранила, морфолин-4-ила, фенила, 10-членного гетероарила или -N$\mathbf{R^{ONX1}R^{ONX2}}$, где $\mathbf{R^{ONX1}}$ и $\mathbf{R^{ONX2}}$ независимо представляют собой водород или C_{1-3}-алкил;
  - тетрагидропиранил;

➢ фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена; или

➢ группу структуры (R^{X-A}):



(R^{X-A}),

где (A) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (A) содержит два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота; где указанное кольцо (A) независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и C_{1-3}-алкила; или

• -CO-O-$\mathbf{R^{OX2}}$; где $\mathbf{R^{OX2}}$ представляет собой

➢ C_{1-4}-алкил;

➢ 2,2,2-трихлорэтил; или

➢ тетрагидропиранил;

$\mathbf{R^2}$ представляет собой C_{1-4}-алкил;

$\mathbf{R^3}$ представляет собой водород; C_{1-6}-алкил; -CH_2-C_{3-6}-циклоалкил; или C_{2-4}-алкинил;

$\mathbf{R^4}$ представляет собой группу -CO-NH-$\mathbf{R^{41}}$; где $\mathbf{R^{41}}$ представляет собой

• C_{2-6}-алкил, который монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси, C_{1-4}-фторалкокси или гидрокси;

• C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкилен-O-CH_2-CH_2-;

• -CH_2-CH_2-C_{5-6}-гетероциклоалкил, где указанный C_{5-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода, где указанный C_{5-6}-гетероциклил является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила;

• -$\mathbf{L^1}$-арил; где $\mathbf{L^1}$ представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-*, -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-*, -CH(CH_2-OH)-CH_2-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой $\mathbf{L^1}$ присоединен к арилу; где арил представляет собой фенил или нафтил; где указанный арил является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-

фторалкокси, галоген, циано, C_{3-6}-циклоалкил, C_{3-6}-циклоалкилметил, C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил, гидрокси-C_{1-3}-алкил, C_{2-3}-алкинил, морфолин-4-ил, C_{1-3}-алкил-SO_2-, 5- или 6-членный гетероарил, или -$NR^{N41}R^{N42}$, где независимо R^{N41} означает водород или C_{1-4}-алкил, и R^{N42} означает водород или C_{1-4}-алкил;

- **-L^2-HET**; где L^2 представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-*, -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-*, -CH(CH_2-OH)-CH_2-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой L^2 присоединен к **HET**; где **HET** представляет собой 5-10-членный гетероарил, где указанный **HET** независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил; C_{1-4}-алкокси; C_{1-3}-фторалкил; C_{1-3}-фторалкокси; галоген; циано; C_{3-6}-циклоалкил; C_{3-6}-циклоалкилметил; C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил; гидрокси-C_{1-3}-алкил; C_{2-3}-алкинил; бензил; или фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил, C_{1-4}-алкокси или C_{1-4}-фторалкокси;

- -CH_2-CH_2-**HCy^1**, где **HCy^1** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, где, если присутствует, указанный азот, когда он имеет свободную валентность, является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкила; и где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-фторалкокси, галоген или циано;

- -CH_2-CH_2-**HCy^2**, где **HCy^2** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-членного гетероарила, который конденсирован с 5-7-членным насыщенным карбоциклическим кольцом; или

- **-L^3-HCy^3**, где L^3 представляет собой прямую связь или -CH_2-; где **HCy^3** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один атом

кислорода; где $\mathbf{L^3}$ присоединен к указанной группе $\mathbf{HCy^3}$ по атому углерода, который является частью указанного 5-7-членного насыщенного гетероциклического кольца; и где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным или монозамещено посредством C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, галогена или циано;

$\mathbf{Ar^1}$ представляет собой

- 5- или 6-членный гетероарилен, где указанный 5- или 6-членный гетероарилен является незамещенным;
- фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен; где указанный фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена;
- фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, где указанное 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо независимо является незамещенным или дизамещено посредством фтора; или
- бициклическое ароматическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена; где указанное бициклическое ароматическое кольцо независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена; или
- хинолиндиил, где указанный хинолиндиил присутствует в форме соответствующего N-оксида; где указанный хинолиндиил N-оксид является незамещенным, или указанный хинолиндиил N-оксид монозамещен посредством метила или фтора;

и

$\mathbf{Ar^2}$ представляет собой

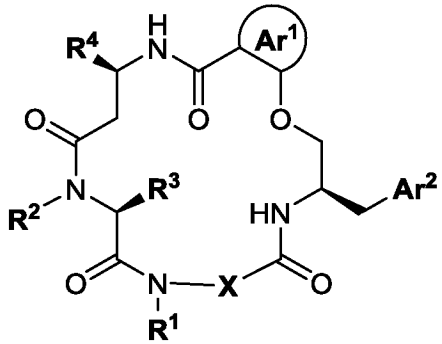
- фенил или нафтил, где указанный фенил или нафтил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-фторалкила, галогена, циано, C_{1-6}-алкокси и C_{1-3}-фторалкокси;

• 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-фторалкила, галогена, циано, C_{1-6}-алкокси и C_{1-3}-фторалкокси; или

• 9- или 10-членный гетероарил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение Формулы (I) по п. 1, которое также является соединением Формулы (I_E):



Формула (I_E);

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2; где

❖ **X** представляет собой -$CR^{X1}R^{X2}$, где

➢ R^{X1} и R^{X2} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, которое представляет собой:

▪ C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил-;

▪ C_{5-6}-циклоалкан-1,1-диил-, который конденсирован с бензольным кольцом; или

▪ C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диил-, где указанная C_{3-6}-циклоалкан-1,1-диильная группа монозамещена посредством C_{1-3}-алкокси, или дизамещена посредством фтора;

➢ R^{X1} и R^{X2} оба независимо представляют собой C_{1-4}-алкил; или

➢ R^{X1} представляет собой водород, и

R^{X2} представляет собой

▪ водород;

▪ C_{1-6}-алкил;

- C_{1-4}-фторалкил;
- C_{3-6}-циклоалкил;
- C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством
  - гидрокси;
  - C_{1-4}-алкокси;
  - $-\mathbf{L}^{X1}$-C_{3-6}-циклоалкила, где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или дизамещен посредством фтора; и где $\mathbf{L}^{X1}$ независимо представляет собой прямую связь или кислород;
  - C_{4-6}-гетероциклоалкила, где указанный C_{4-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода;
  - $-N\mathbf{R}^{N1}\mathbf{R}^{N2}$, где $\mathbf{R}^{N1}$ и $\mathbf{R}^{N2}$ вместе с азотом образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо, содержащее атом азота, где указанное кольцо моно- или дизамещено посредством фтора;
- $-\mathbf{L}^{X2}$-$\mathbf{Ar}^{X2}$, где
  - $\mathbf{L}^{X2}$ независимо представляет собой прямую связь, C_{1-3}-алкилен, -C_{1-3}-алкилен-O-* или -C_{1-3}-алкилен-O-C_{1-2}-алкилен-*; где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $\mathbf{Ar}^{X2}$; и
  - $\mathbf{Ar}^{X2}$ независимо представляет собой арил или 5-10-членный гетероарил; где указанная группа $\mathbf{Ar}^{X2}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из
    - C_{1-4}-алкила;
    - C_{1-3}-алкокси;
    - галогена;
    - циано;
    - C_{3-6}-циклоалкила;
    - C_{1-3}-фторалкила; и
    - $\mathbf{Ar}^{X3}$, где $\mathbf{Ar}^{X3}$ независимо представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил; где указанная группа $\mathbf{Ar}^{X3}$ независимо является незамещенной или моно- или дизамещенной, где заместители независимо выбирают из C_{1-3}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкила, C_{3-5}-циклоалкила, C_{1-3}-фторалкила и галогена;

и

$\mathbf{R^1}$ независимо представляет собой водород или -C_{1-3}-алкил; или

❖ **X** представляет собой -$C\mathbf{R^{X1}R^{X2}}$, где

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ представляет собой водород, и

$\mathbf{R^{X2}}$ представляет собой водород или метил; или

➢ $\mathbf{R^{X1}}$ и $\mathbf{R^{X2}}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо, которое представляет собой C_{3-5}-циклоалкан-1,1-диил-;

и

$\mathbf{R^1}$ независимо представляет собой

▪ -C_{4-6}-алкил;

▪ -C_{2-6}-алкил, где указанный C_{2-6}-алкил монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси;

▪ -C_{3-6}-алкил, где указанный C_{3-6}-алкил монозамещен посредством фенила или бензилокси;

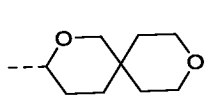
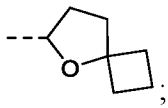
▪ -$(CH_2)_{\mathbf{m}}$-$\mathbf{R^{11}}$, где **m** представляет собой целое число 1 или 2; и $\mathbf{R^{11}}$ независимо представляет собой

➢ насыщенный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два кольцевых атома кислорода, где указанный 5- или 6-членный гетероциклоалкил независимо является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила;

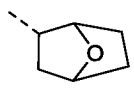
➢ C_{3-6}-циклоалкил, где указанный C_{3-6}-циклоалкил является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси;

➢ фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена;

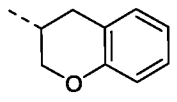
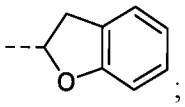
➢ спироциклический фрагмент, который представляет собой

 или  ;

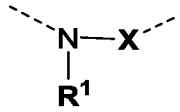
➢ насыщенное бициклическое кольцо, которое представляет собой

 ; или

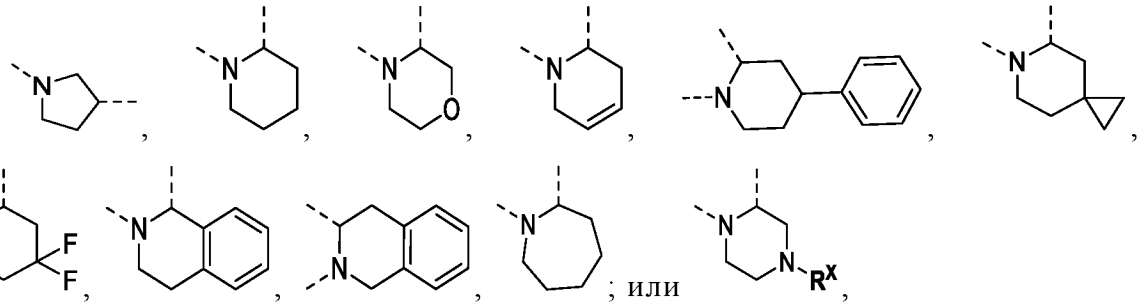
➢ частично ароматическое бициклическое кольцо, которое представляет собой

 или  ;

❖ или фрагмент



представляет собой гетероциклическое кольцо, которое означает



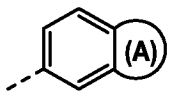
где $\mathbf{R^X}$ представляет собой

- водород;
- C_{1-4}-алкил;
- C_{3-4}-циклоалкил;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством C_{3-4}-циклоалкила;
- C_{2-4}-алкил, где указанный C_{2-4}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
- фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена;
-  , где $\mathbf{R^{SX1}}$ представляет собой водород или -CO-O-C_{1-4}-алкил;
- -CO-$\mathbf{R^{OX1}}$ или -SO_2-$\mathbf{R^{OX1}}$; где $\mathbf{R^{OX1}}$ независимо представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси, тетрагидропиранила, морфолин-4-ила, фенила, 10-членного гетероарила или -N$\mathbf{R^{ONX1}R^{ONX2}}$, где $\mathbf{R^{ONX1}}$ и $\mathbf{R^{ONX2}}$ независимо представляют собой водород или C_{1-3}-алкил;

➢ тетрагидропиранил;

➢ фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано или галогена; или

➢ группу структуры (R^{X-A}):



(R^{X-A}),

где (A) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (A) содержит два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота; где указанное кольцо (A) независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и C_{1-3}-алкила; или

- -CO-O-$\mathbf{R^{OX2}}$; где $\mathbf{R^{OX2}}$ представляет собой

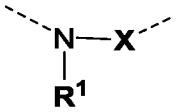
➢ C_{1-4}-алкил;

➢ 2,2,2-трихлорэтил; или

➢ тетрагидропиранил;

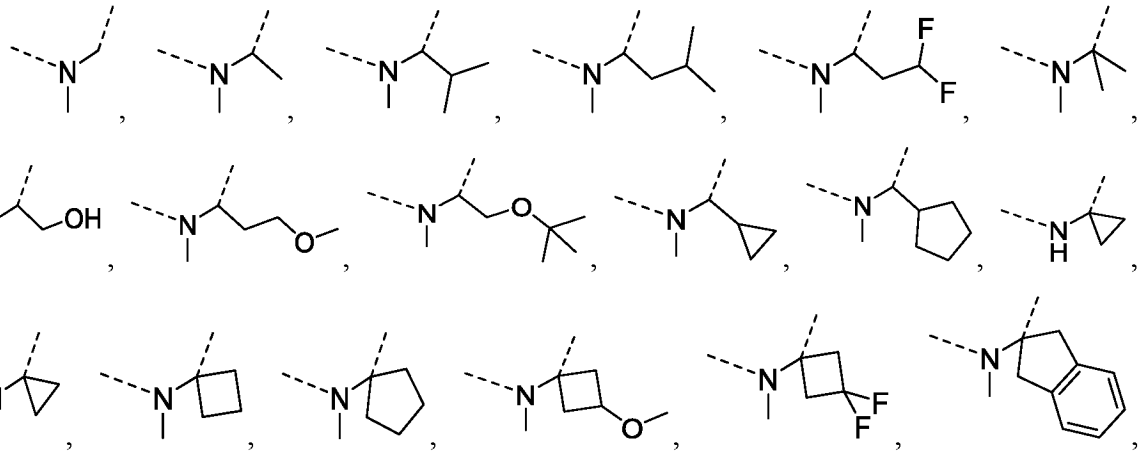
или его фармацевтически приемлемая соль.

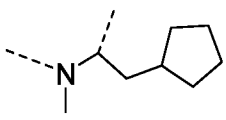
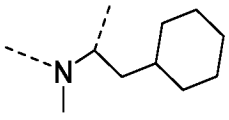
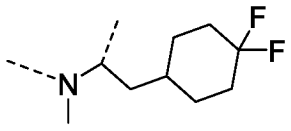
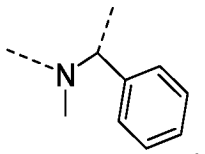
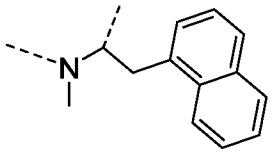
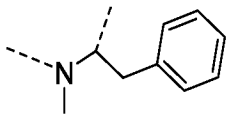
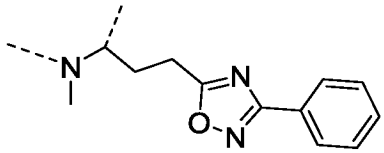
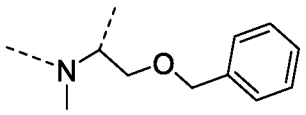
4. Соединение по п. 1 или 2; где фрагмент



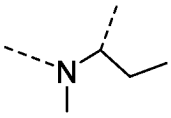
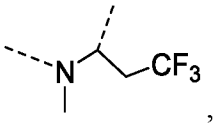
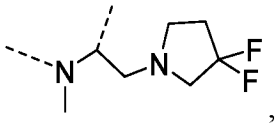
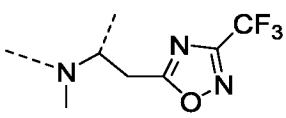
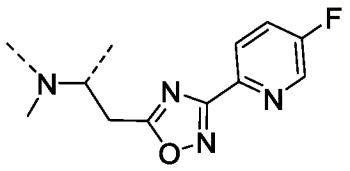
представляет собой группу, выбранную из:

A)

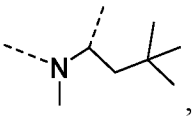
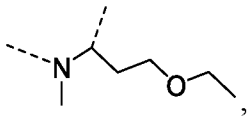
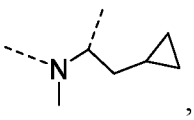
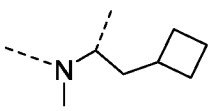
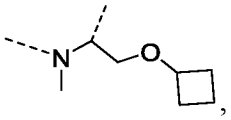
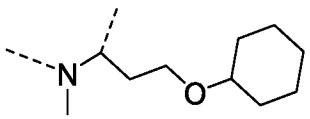
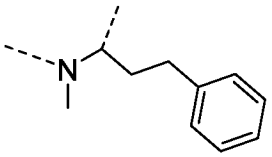
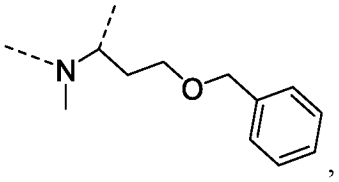
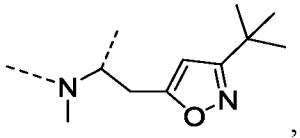
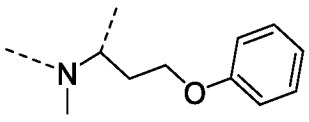
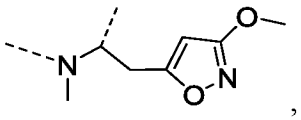
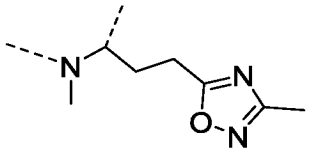
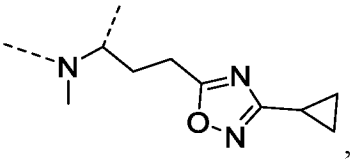
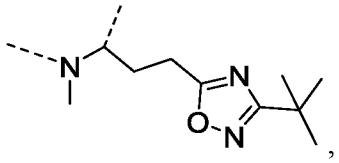
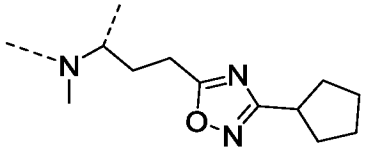
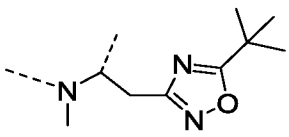
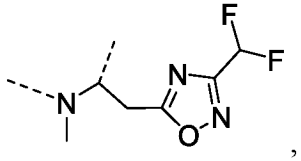


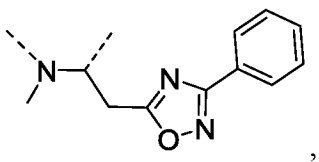
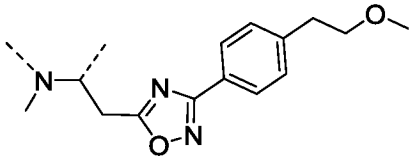
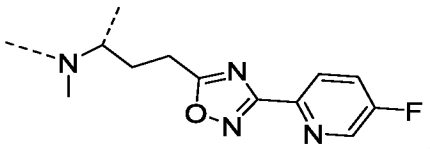
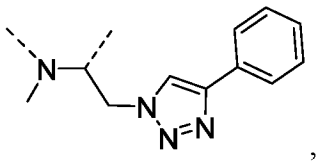
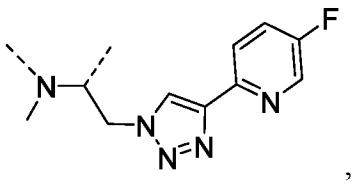
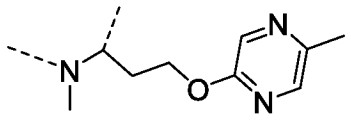
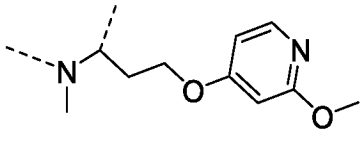

,

,

,

,

,

,

или

;

B)

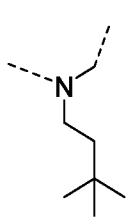
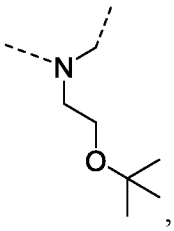
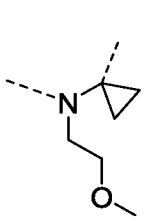
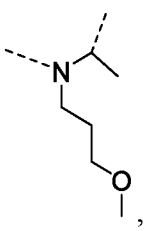
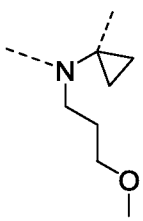
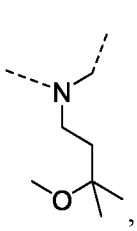
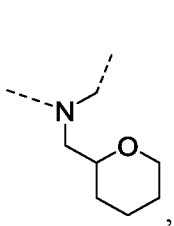
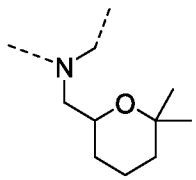
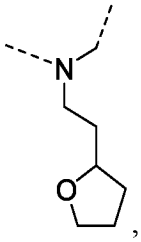
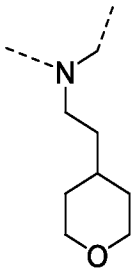
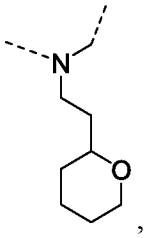
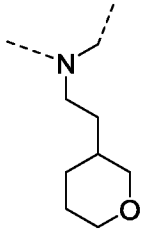
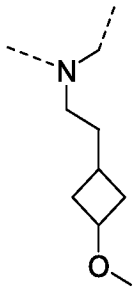
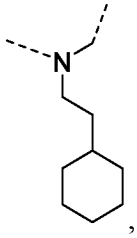
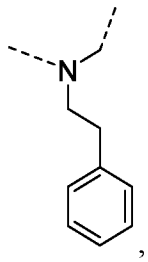
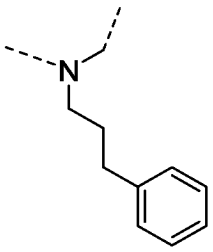
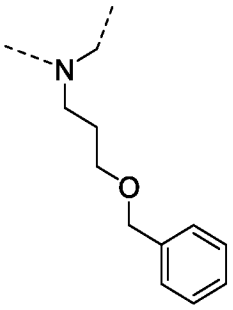
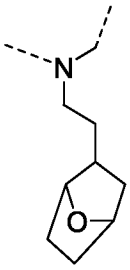
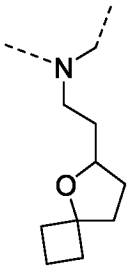
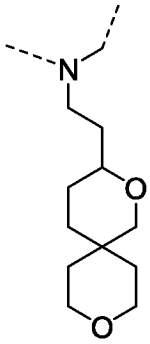
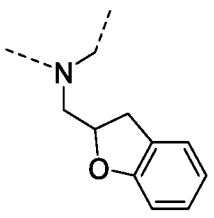
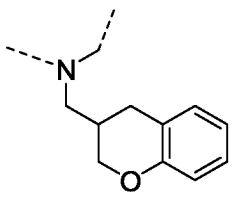

,

,

,

или

;

C)

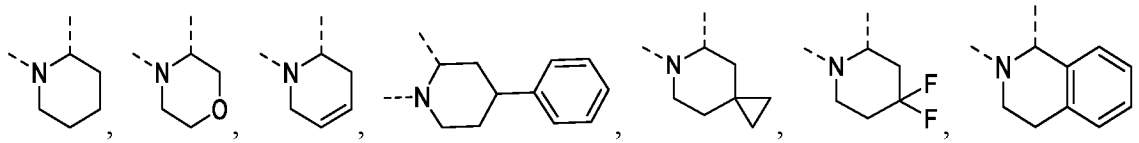

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

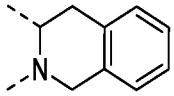

,

,

,

,

,

или

;

D)

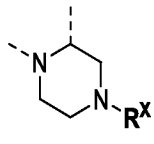
5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

;

E)



или  ;

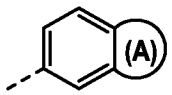
F)



где $\mathbf{R}^{X}$ представляет собой

- C_{1-4}-алкил;
- C_{3-4}-циклоалкил;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством C_{3-4}-циклоалкила;
- C_{1-4}-алкил, где указанный C_{1-4}-алкил монозамещен посредством гидрокси или C_{1-3}-алкокси;
- фенил;
- 6-членный гетероарил, где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным или монозамещен посредством галогена;
-  , где $\mathbf{R}^{SX1}$ представляет собой -CO-O-C_{1-4}-алкил;
- -CO-$\mathbf{R}^{OX1}$ или -SO_2-$\mathbf{R}^{OX1}$; где $\mathbf{R}^{OX1}$ независимо представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - C_{1-3}-алкил, где указанный C_{1-3}-алкил монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси, тетрагидропиранила, морфолин-4-ила, фенила, 10-членного гетероарила или -N$\mathbf{R}^{ONX1}\mathbf{R}^{ONX2}$, где $\mathbf{R}^{ONX1}$ и $\mathbf{R}^{ONX2}$ независимо представляют собой водород или C_{1-3}-алкил;
  - тетрагидропиранил;
  - фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-3}-алкокси, C_{1-3}-фторалкокси или галоген;

- 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-3}-алкокси; или
- группу структуры (R^{X-A}):

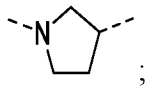


(R^{X-A}),

где (A) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (A) содержит два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота; где указанное кольцо (A) независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и C_{1-3}-алкила; или

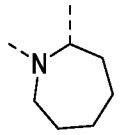
- -CO-O-$\mathbf{R^{OX2}}$; где $\mathbf{R^{OX2}}$ представляет собой
  - C_{1-4}-алкил;
  - 2,2,2-трихлорэтил; или
  - тетрагидропиранил;

G)



;

или H)



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4; где $\mathbf{R^2}$ представляет собой метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1 - 5; где $\mathbf{R^3}$ представляет собой изобутил; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1 - 6; где $\mathbf{R^4}$ представляет собой группу -CO-NH-$\mathbf{R^{41}}$; где $\mathbf{R^{41}}$ представляет собой

• C_{2-6}-алкил, который монозамещен посредством C_{1-4}-алкокси или C_{1-4}-фторалкокси;

• C_{1-3}-алкокси-C_{2-3}-алкилен-O-CH_2-CH_2-;

• -CH_2-CH_2-C_{5-6}-гетероциклоалкил, где указанный C_{5-6}-гетероциклоалкил содержит один кольцевой атом кислорода, где указанный C_{5-6}-гетероциклил является незамещенным или моно- или дизамещен посредством C_{1-4}-алкила;

• -**L^1**-арил; где **L^1** представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-O-* или -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-*, -CH(CH_2-OH)-CH_2-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой **L^1** присоединен к арилу; где арил представляет собой фенил; где указанный арил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкил, C_{1-3}-фторалкокси, галоген, циано, гидрокси-C_{1-3}-алкил, C_{2-3}-алкинил, морфолин-4-ил, C_{1-3}-алкил-SO_2-, 5- или 6-членный гетероарил, или -N**R^{N41}** **R^{N42}**, где независимо **R^{N41}** означает водород или C_{1-4}-алкил, и **R^{N42}** означает водород или C_{1-4}-алкил;

• -**L^2**-**HET^1**; где **L^2** представляет собой -CH_2-CH_2-, -CH_2-CF_2-*, -CH_2-(циклопропан-1,1-диил)-* или -CH_2-CH(OH)-*; где звездочки указывают на связь, с помощью которой **L^2** присоединен к **HET^1**; где **HET^1** представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил; C_{1-4}-алкокси; C_{1-3}-фторалкил; галоген; C_{3-6}-циклоалкил; C_{3-6}-циклоалкилметил; C_{1-3}-алкокси-C_{1-3}-алкил; C_{2-3}-алкинил, бензил; или фенил, который является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил, C_{1-4}-алкокси или C_{1-4}-фторалкокси;

• -CH_2-CH_2-**HET^2**, где **HET^2** представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный **HET^2** является незамещенным;

• -CH_2-CH_2-**HCy^1**, где **HCy^1** представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из фенильного кольца, которое конденсировано с 5-7-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, где, если присутствует, указанный азот, когда он имеет свободную валентность, является незамещенным или монозамещен посредством C_{1-4}-

алкила; и где фенильное кольцо указанной частично ароматической бициклической кольцевой системы является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо означают C_{1-4}-алкил, C_{1-4}-алкокси или галоген; или

- $-CH_2-CH_2-\mathbf{HCy^2}$, где $\mathbf{HCy^2}$ представляет собой частично ароматическую бициклическую кольцевую систему, состоящую из 5-членного гетероарила, который конденсирован с 5-7-членным насыщенным карбоциклическим кольцом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп. 1 - 7; где $\mathbf{Ar^2}$ представляет собой фенил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 8, где $\mathbf{Ar^1}$ представляет собой

- фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен; где указанный фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен независимо является моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси и галогена;
- фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, где указанное 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо независимо является незамещенным; или
- бициклическое ароматическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена; где указанное бициклическое ароматическое кольцо независимо является незамещенным или монозамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила и галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

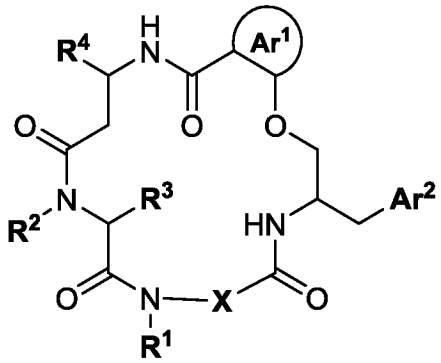
10. Соединение по п. 1 где указанное соединение представляет собой соединение примера 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42; 43; 44; 45; 46; 47; 48; 49; 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67; 68; 69; 70; 71; 72; 73; 74; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85;

86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171; 172; 173; 174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 235; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; 264; 265; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280; 281; 282; 283; 284; 285; 286; 287; 288; 289; 290; 291; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302; 303; 304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; 319; 320; 321; 322; 323; 324; 325; 326; 327; 328; 329; 330; 331; 332; 333; 334; 335; 336; 337; 338; 339; 340; 341; 342; 343; 344; 345; 346; 347; 348; 349; 350; 351; 352; 353; 354; 355; 356; 357; 358; 359; 360; 361; 362; 363; 364; 365; 366; 367; 368; 369; 370; 371; 372; 373; 374; 375; 376; 377; 378; 379; 380; 381; 382; 383; 384; 385; 386; 387; 388; 389; 390; 391; 392; 393; 394; 395; 396; 397; 398; 399; 400; 401; 402; 403; 404; 405; 406; 407; 408; 409; 410; 411; 412; 413; 414; 415; 416; 417; 418; 419; 420; 421; 422; 423; 424; 425; 426; 427; 428; 429; 430; 431; 432; 433; 434; 435; 436; 437; 438; 439; 440; 441; 442; 443; 444; 445; 446; 447; 448; 449; 450; 451; 452; 453; 454; 455; 456; 457; 458; 459; 460; 461; 462; 463; 464; 465; 466; 467; 468; 469; 470; 471; 472; 473; 474; 475; 476; 477; 478; 479; 480; 481; 482; 483; 484; 485; 486; 487; 488; 489; 490; 491; 492; 493; 494; 495; 496; 497; 498; 499; 500; 501; 502; 503; 504; 505; 506; 507; 508; 509; 510; 511; 512; 513; 514; 515; 516; 517; 518; 519; 520; 521; 522; 523; 524; 525; 526; 527; 528; 529; 530; 531; 532; 533; 534; 535; 536; 537; 538; 539; 540; 541; 542; 543; 544; 545; 546; 547; 548; 549; 550; 551; 552; 553; 554; 555; 556; 557; 558; 559; 560; 561; 562; 563; 564; 565; 566; 567; 568; 569; 570; 571; 572; 573; 574; 575; 576; 577; 578; 579; 580; 581; 582; 583; 584; 585; 586; 587; 588; 589; 590; 591; 592; 593; 594; 595; 596; 597; 598; 599; 600; 601; 602; 603; 604; 605; 606; 607; 608; 609; 610; 611; 612; 613; 614; 615; 616; 617; 618; 619; 620; 621; 622; 623; 624; 625; 626; 627; 628; 629; 630; 631; 632; 633; 634; 635; 636; 637; 638; 639; 640; 641; 642; 643; 644; 645; 646; 647; 648; 649; 650; 651; 652; 653; 654; 655; 656; 657; 658; 659; 660; 661; 662; 663; 664; 665; 666;

667; 668; 669; 670; 671; 672; 673; 674; 675; 676; 677; 678; 679; 680; 681; 682; 683; 684; 685; 686; 689; 690; 691; 692; 693; 694; 695; 696; 697; 698; 699; 700; 701; 702; 703; 704; 705; 706; 707; 708; 709; 710; 711; 712; 713; 714; 715; 716; 717; 718; 719; 720; 721; 722; 723; 724; 725; 726; 727; 728; 729; 730; 731; 732; 733; 734; 735; 736; 737; 738; 739; 740; 741; 742; 743; 744; 745; 746; 747; 748; 749; 750; 751; 752; 753; 754; 755; 756; 757; 758; 759; 760; 761; 762; 763; 764; 765; 766; 767; 768; 769; 770; 771; 772; 773; 774; 775; 776; 777; 778; 779; 780; 781; 782; 783; 784; 785; 786; 787; 788; 789; 790; 791; 792; 793; 794; 795; 796; 797; 798; 799; 800; 801; 802; 803; 804; 805; 806; 807; 808; 809; 810; 811; 812; 813; 814; 815; 816; 817; 818; 819; 820; 821; 822; 823; 824; 825; 826; 827; 828; 829; 830; 831; 832; 833; 834; 835; 836; 837; 838; 839; 840; 841; 842; 843; 844; 845; 846; 847; 848; 849; 850; 851; 852; 853; 854; 855; 856; 857; 858; 859; 860; 861; 862; 863; 864; 865; 866; 867; 868; 869; 870; 871; 872; 873; 874; 875; 876; 877; 878; 879; 880; 881; 882; 883; 884; 885; 886; 887; 888; 889; 890; 891; 892; 893; 894; 895; 896; 897; 898; 899; 900; 901; 902; 903; 904; 905; 906; 907; 908; 909; 910; 911; 912; 913; 914; 915; 916; 917; 918; 919; 920; 921; 922; 923; 924; 925; 926; 927; 928; 929; 930; 931; 932; 933; 934; 935; 936; 937; 938; 939; 940; 941; 942; 943; 944; 945; 946; 947; 948; 949; 950; 951; 952; 953; 954; 955; 956; 957; 958; 959; 960; 961; 962; 963; 964; 965; 966; 967; 968; 969; 970; 971; 972; 973; 974; 975; 976; 977; 978; 979; 980; 981; 982; или 983;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение Формулы (II)



Формула (II),

для применения для лечения кистозного фиброза;

где **X**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{Ar^2}$ являются такими, как определено для соединений Формулы (I) по п. 1; и

$\mathbf{Ar^1}$ представляет собой

- фенилен, где указанный фенилен является незамещенным;
- 5- или 6-членный гетероарилен, где указанный 5- или 6-членный гетероарилен является незамещенным;
- фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен; где указанный фенилен или 5- или 6-членный гетероарилен независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена;
- фенилен, где указанный фенилен конденсирован с 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим один или два атома кислорода, где указанное 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо независимо является незамещенным или дизамещено посредством фтора; или
- бициклическое кольцо, выбранное из нафтилена и 8-10-членного бициклического гетероарилена; где указанное бициклическое кольцо независимо является незамещенным, моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из C_{1-4}-алкила, C_{1-3}-фторалкила, C_{1-4}-алкокси, C_{1-3}-фторалкокси, циано и галогена; или
- хинолиндиил, где указанный хинолиндиил присутствует в форме соответствующего N-оксида; где указанный хинолиндиил N-оксид является незамещенным, или указанный хинолиндиил N-оксид монозамещен посредством метила или фтора;

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 10, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно терапевтически инертное вспомогательное вещество.

13. Соединение по любому из пп. 1 - 10, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

14. Соединение по любому из пп. 1 - 10, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения CFTR-связанных заболеваний и нарушений, включая кистозный фиброз.

15. Способ лечения CFTR-связанных заболеваний и нарушений, включая кистозный фиброз, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 10, или его фармацевтически приемлемой соли.