

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392123** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.10.30

(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/407* (2006.01)
C07D 227/02 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ CDK2 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **63/143,360**

(32) **2021.01.29**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/070409**

(87) **WO 2022/165513 2022.08.04**

(71) Заявитель:
**СЕДИЛЛА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

**Кирман Луиза Клэр, Шварц Карл
Эрик, Миховский Войтек, Портер
Дейл А., мл. (US), Риппер Джагин,
Фьютрилл Джон (AU), Шеррилл Джон
Пол, Блейсделл Томас П. (US)**

(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) В изобретении предложены соединения, их композиции и способы их применения для ингибирования CDK2 и лечения заболеваний и расстройств, связанных с CDK2.

A1

202392123

202392123

A1

ИНГИБИТОРЫ CDK2 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

5 Область, к которой относится изобретение

10 [0001] Настоящее изобретение в целом относится к химическим соединениям, ингибирующим циклинзависимую киназу 2 (CDK2), и их применению для ингибирования активности CDK2. В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения, раскрытые в настоящей заявке, и способы применения указанных соединений и композиций для лечения различных нарушений, связанных с активностью CDK2.

Предпосылки создания изобретения

15 [0002] Было показано, что нарушение регуляции клеточного цикла, включая неконтролируемый рост клеток, нарушение дифференцировки клеток и аномальный апоптоз, вызвано чрезмерной активностью циклинзависимых киназ (CDK). CDK представляют собой важные серин/треонинпротеинкиназы, которые становятся активными в сочетании со специфическим циклиновым партнером. Существуют различные подтипы CDK, каждый из которых играет различную роль в течение клеточного цикла, с разными уровнями активности на каждой из фаз. Было обнаружено, что CDK1, CDK2, CDK4 и CDK6 являются особенно важными подтипами, причем чрезмерная активность одного или нескольких из этих подтипов может привести к нарушению регуляции клеточного цикла и развитию различных видов рака. Фаза S клеточного цикла отвечает за репликацию ДНК и является фазой, когда может произойти aberrantная репликация ДНК. Комплекс CDK2/циклин E необходим для перехода клеточного цикла из фазы G1 в фазу S, а комплекс CDK2/циклин A необходим для перехода клеточного цикла из фазы S в фазу G2. Следовательно, избирательное ингибирование комплексов CDK2/циклин E и/или CDK2/циклин A может предотвратить aberrantную репликацию ДНК и может быть использовано для лечения некоторых видов рака.

20

25

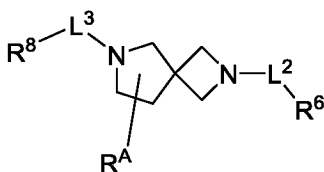
30

[0003] Соответственно, существует потребность в разработке соединений, способных ингибировать активность комплексов CDK2/циклин, и

их фармацевтических композиций для профилактики и лечения заболеваний или нарушений, связанных с CDK2.

Краткое изложение

5 [0004] Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на идентификации соединений, которые связывают и ингибируют циклинзависимую киназу 2 (CDK2) и/или комплексы CDK2/циклин, а также на способах их применения для лечения заболеваний, связанных с активностью CDK2. В настоящей заявке раскрыто соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



I

где каждая переменная имеет определение и описание, приведенное в настоящей заявке.

15 [0005] Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтически приемлемые композиции пригодны для лечения множества заболеваний, нарушений или состояний, связанных с активностью CDK2. К таким заболеваниям, расстройствам или состояниям относят описанные в настоящей заявке.

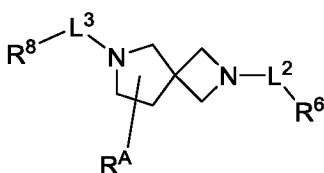
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ

20 ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

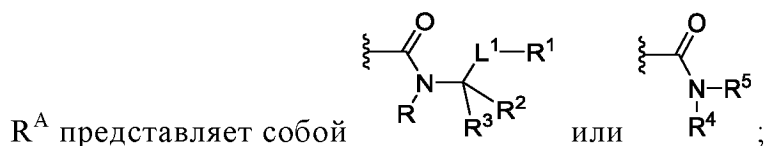
1. Общее описание соединений изобретения:

[0006] Настоящее изобретение относится к соединениям, способным ингибировать циклинзависимую киназу 2 (CDK2) и/или комплексы CDK2/циклин.

25 [0007] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке предложены соединения в соответствии с формулой I:



или их фармацевтически приемлемая соль, где:



L^1 представляет собой ковалентную связь или насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-6} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R^1 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, или необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы);

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, - C_{1-6} алкилен-OR, - C_{1-3} алкилен-O- C_{1-3} алкилен-R, -C(O)OR, или -C(O)NR₂; и R^3 представляет собой водород; или R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, или необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы);

R^4 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и R^5 представляет собой водород; или R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 0-2 гетероатома, помимо азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно замещенное гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы);

L^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^2 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, или циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного

бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа
5 обязательно замещена одним или несколькими R^7 ;

в каждом случае R^7 независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -
10 C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, -N(R)S(O)₂R, обязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, обязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую-Су группу, или Су;

L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или
15 разветвленную, обязательно замещенную двухвалентную C₁₋₄ углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R^8 представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного
20 насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического
25 гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца
30 (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа обязательно замещена одним или несколькими R^9 ;

в каждом случае R^9 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, обязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, обязательно замещенную C_{1-6} алифатическую-Су группу, или Су;

каждый Су независимо представляет собой обязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), и 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и

каждый R независимо представляет собой водород, или обязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, обязательно замещенный фенил, обязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, обязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или обязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо (содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); или

две группы R на одном и том же атоме азота вместе с их промежуточными атомами образуют обязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота);

где соединение не представляет собой соединение X, где соединение X имеет определение, приведенное в настоящей заявке.

[0008] Сверхэкспрессия CDK2 связана с аномальной регуляцией клеточного цикла. Комплекс циклин E/CDK2 играет важную роль в регуляции перехода G1/S, биосинтеза гистонов и дупликации центросом. Прогрессивное фосфорилирование ретинобластомы (Rb) циклином D/Cdk4/6 и циклином E/Cdk2 высвобождает фактор транскрипции G1, E2F, и способствует входу в S-фазу.

Активация циклина A/CDK2 во время ранней S-фазы способствует фосфорилированию эндогенных субстратов, которые обеспечивают репликацию ДНК, и инактивацию E2F для завершения S-фазы (Asghar и соавт., *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2015; 14(2): 130-146).

5 [0009] Циклин E, регуляторный циклин для CDK2, часто сверхэкспрессируется при раке. Амплификация или сверхэкспрессия циклина E уже давно связана с плохими исходами при раке молочной железы (Keyomarsi и соавт., *Cyclin E and survival in patients with breast cancer. N Engl J Med.* (2002) 347:1566-75). Сверхэкспрессия циклина E2 (CCNE2) связана с эндокринной
10 резистентностью в клетках рака молочной железы, а ингибирование CDK2, как сообщается, восстанавливает чувствительность к тамоксифену или ингибиторам CDK4 в клетках, устойчивых к тамоксифену и сверхэкспрессирующих CCNE2. (Caldon и соавт., *Mol. Cancer Ther.* (2012) 11:1488-99; Herrera-Abreu и соавт., *Cancer Res.* (2016) 76: 2301-2313). Сообщается, что амплификация циклина E
15 также способствует устойчивости к трастузумабу при раке молочной железы HER2+. (Scaltriti и соавт., *Proc Natl Acad Sci.* (2011) 108: 3761-6). Сообщалось также, что сверхэкспрессия циклина E играет роль в базальноподобном и трижды негативном раке молочной железы (TNBC), а также воспалительном раке молочной железы. (Elsawaf & Sinn, *Breast Care* (2011) 6:273-278; Alexander и соавт., *Oncotarget* (2017) 8: 14897-14911.)
20

[0010] Амплификация или сверхэкспрессия циклина E1 (CCNE1) также связана с плохими исходами при раке яичников, желудка, эндометрия и других видах рака (Nakayama и соавт., *Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer, Cancer* (2010) 116: 2621-
25 34; Etemadmoghadam и соавт., *Clin Cancer Res* (2013) 19: 5960-71; Au-Yeung и соавт., *Clin. Cancer Res.* (2017) 23:1862-1874; Ayhan и соавт., *Modern Pathology* (2017) 30: 297-303; Ooi и соавт., *Hum Pathol.* (2017) 61: 58-67; Noske и соавт., *Oncotarget* (2017) 8: 14794-14805).

[0011] В данной области сохраняется потребность в ингибиторах CDK, особенно в селективных ингибиторах CDK2, которые могут быть пригодны для
30 лечения рака или других пролиферативных заболеваний или состояний. В частности, ингибиторы CDK2 могут быть полезны при лечении опухолей, амплифицированных CCNE1 или CCNE2.

2. Соединения и определения:

[0012] Соединения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя соединения, описанные в данной заявке в общем, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящей заявке. Если не указано иное, в настоящей заявке используют следующие определения. Для целей настоящего описания химические элементы идентифицируют в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Справочник по химии и физике, 101-е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2005, и «March's Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms и Structure», 8-е изд., ред.: Smith, M.B., John Wiley & Sons, New York: 2019, все содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0013] Используемый в настоящей заявке термин «алифатический» или «алифатическая группа» означает прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или которая содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который полностью насыщен или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также называемый в настоящей заявке как «карбоцикл» «циклоалифатический» или «циклоалкил»), который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат от 1 до 6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат от 1 до 5 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат от 1 до 4 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат от 1 до 3 алифатических атомов углерода, и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат от 1 до 2 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому C₃-C₆ углеводороду, который является полностью насыщенным или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические

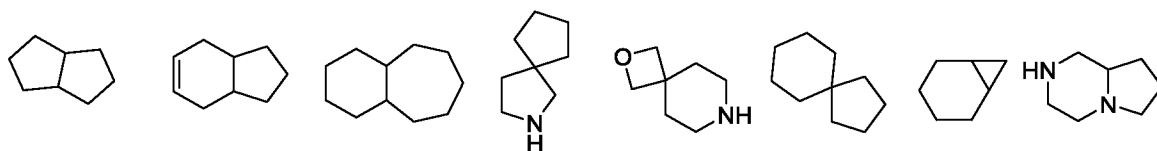
группы включают в себя, но не ограничены этим, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

5 [0014] Используемый в настоящей заявке термин «бициклическое
кольцо» или «бициклическая кольцевая система» относится к любой
бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или
гетероциклической, насыщенной или имеющей одну или несколько единиц
10 ненасыщенности, имеющей один или несколько общих атомов между двумя
кольцами кольцевой системы. Таким образом, термин включает в себя любое
допустимое слияние колец, такое как орто-слитое или спироциклическое.
Используемый в настоящей заявке термин «гетеробициклический» представляет
собой подмножество термина «бициклический», который требует, чтобы один
или несколько гетероатомов присутствовали в одном или обоих кольцах
15 бицикла. Такие гетероатомы могут присутствовать в кольцевых соединениях и
необязательно замещены, и могут быть выбраны из азота (включая N-оксиды),
кислорода, серы (включая окисленные формы, такие как сульфоны и
сульфонаты), фосфора (включая окисленные формы, такие как фосфонаты и
фосфаты), бора и т.д. В некоторых вариантах осуществления бициклическая
20 группа имеет 7-12 членов кольца и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из
азота, кислорода и серы. Используемый в настоящей заявке термин «мостиковый
бициклический» относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е.
карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично
ненасыщенной, имеющей по меньшей мере один мостик. В настоящей заявке
25 «мостиковые бициклические» кольца следует понимать как подмножество
«бициклического кольца», входящее в его объем. По определению ИЮПАК,
«мостик» представляет собой неразветвленную цепь атомов или атом или
валентную связь, соединяющую два мостика, где «мостик» представляет собой
любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более
30 скелетными атомами (исключая водород). В некоторых вариантах
осуществления мостиковая бициклическая группа имеет 7-12 членов кольца и 0-
4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Такие
мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники
и включают группы, представленные ниже, где каждая группа присоединена к

остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, как указано для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы необязательно является замещенным.

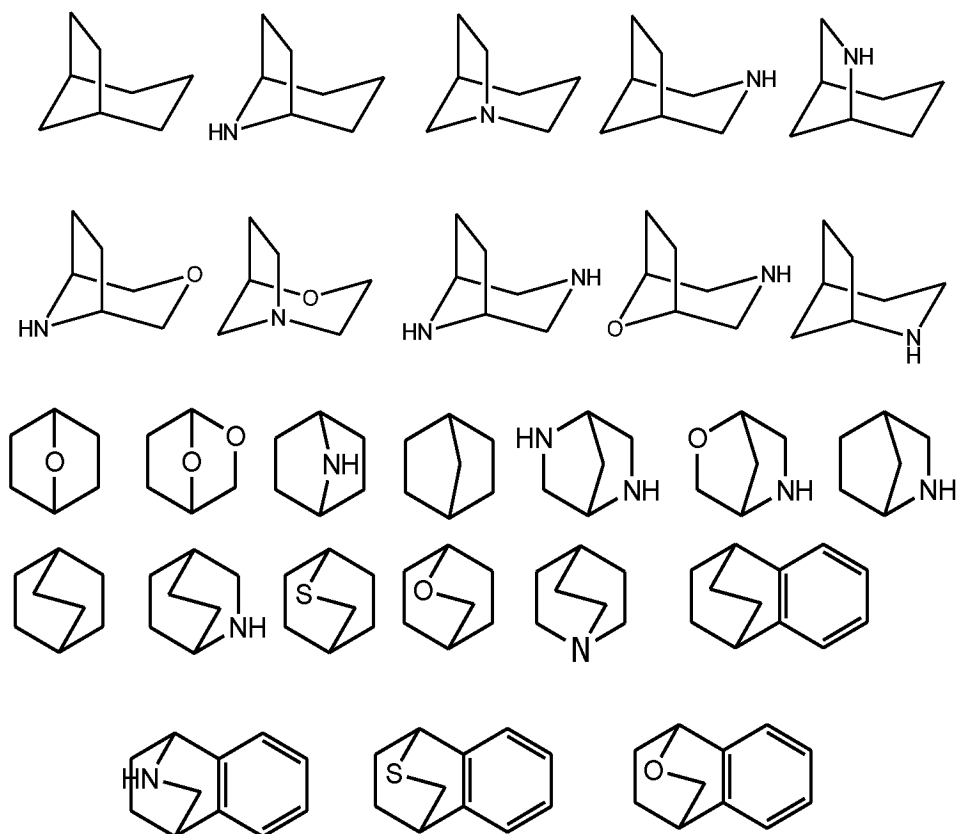
5

Примеры бициклических колец включают в себя:



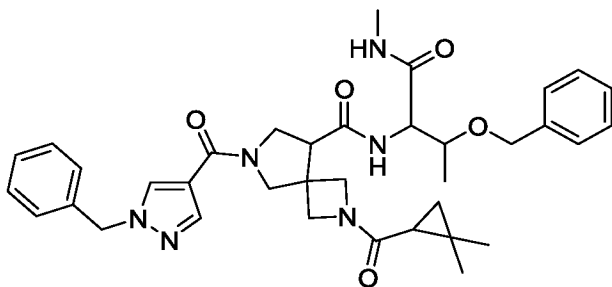
[0015] Примерные мостиковые бициклы, рассматриваемые как подпадающие под объем «бицикла» или «бициклического кольца» включают в себя:

10



[0016] Термин «соединение X» относится к 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамиду. Соединение X также может быть изображено как

15



[0017] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} прямой или разветвленной алкильной группе. Примерами низших алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

5 [0018] Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} прямой или разветвленной алкильной группе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена.

[0019] Термин «гетероатом» означает один или несколько из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота; или атом кислорода, серы, азота, фосфора или кремния в гетероциклическом

10 кольце.

[0020] Термин «ненасыщенный» используемый в настоящей заявке, означает, что фрагмент имеет одну или несколько единиц ненасыщенности.

15 [0021] Используемый в настоящей заявке термин «двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, прямая или разветвленная углеводородная цепь» относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются прямыми или разветвленными, как определено в настоящей заявке.

20 [0022] Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое положительное число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или несколько

25 атомов водорода метилена заменены заместителем. Подходящие заместители включают в себя заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0023] Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую

группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или несколько атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают в себя заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

5 [0024] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

10 [0025] Термин «арил», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от 4 до 14 кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов кольца. Термин «арил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает в себя, но не ограничиваясь этим, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которые могут нести один или несколько заместителей. В объем термина «арил», как его используют в настоящей заявке, также включена группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическим кольцами, такими как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, и т.п.

20 [0026] Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, например, «гетероаралкил» или «гетероаралкокси», относятся к группам, имеющим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; которые имеют 6, 10, или 14 π электронов, объединенных в циклический массив; и имеющие помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» в контексте «гетероарила», в частности, включает, помимо прочего, азот, кислород или серу и включает в себя любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают в себя, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил, и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые в настоящей заявке, также включают в себя группы, в

которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают в себя индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моноциклической или бициклической. Гетероарильное кольцо может включать в себя один или несколько оксо (=O) или тиоксо (=S) заместителей. Термин «гетероарил» можно использовать взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», любой из которых включает кольца, которые необязательно замещены. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, где алкильная и гетероарильная части независимо друг от друга необязательно замещены.

[0027] В настоящей заявке термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используют взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5- - 7-членному моноциклическому или 7- - 10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является или замещенным, или частично незамещенным, и имеет, помимо атомов углерода, один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, гетероатомов, как определено выше. При использовании по отношению к кольцевому атому гетероцикла термин «азот» включает в себя замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце (имеющем от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота).

[0028] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к предлагаемому соединению по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к стабильной структуре, и любой из атомов кольца может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают в себя, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенилпирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил,

декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал»
5 используют в настоящей заявке взаимозаменяемо, а также включают в себя группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или больше арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, таких как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моноциклической или бициклической,
10 мостиковой бициклической или спироциклической. Гетероциклическое кольцо может включать в себя один или несколько оксо (=O) или тиоксо (=S) заместителей. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклильная части независимо друг от друга необязательно замещены.

15 [0029] Используемый в настоящей заявке термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который включает в себя по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для охвата колец, имеющих несколько участков ненасыщенности, но не предназначен для включения арильных или
20 гетероарильных фрагментов, как определено в настоящей заявке.

[0030] Как описано в данной заявке соединения настоящего изобретения могут содержать «замещенные» фрагменты. В общем, термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода указанного фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в одном или
25 нескольких замещаемых положениях группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть или одинаковым, или разным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно представляют собой те, которые приводят к
30 образованию стабильных или химически осуществимых соединений. Термин «стабильный», используемый в настоящей заявке, относится к соединениям, которые существенно не изменяются при воздействии условий, позволяющих их получение, обнаружение и, в некоторых вариантах осуществления их

извлечение, очистку и использование для одной или нескольких целей, раскрытых в настоящей заявке.

- [0031] Подходящими одновалентными заместителями на замещаемом атоме углерода «необязательно замещенной» группы независимо являются
- 5 галоген;
- $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{R}^\circ$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$;
 $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{Ph}$, где Ph может быть замещен на R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-46}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ где Ph может быть замещен на R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, где Ph может быть замещен на R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, причем пиридил может быть замещен на R° ; -
- 10 NO_2 ; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$;
- $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$;
 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; -
 $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$;
15 $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; -
 $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$;
- $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$;
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{SSR}^\circ$; -
 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$;
- 20 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$;
 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^\circ)\text{OR}^\circ$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$
прямой или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; или $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или
разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещен, как
определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую
- 25 группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ - (5- - 6-членное гетероарильное кольцо), или 3- - 6-членное
насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо (имеющее от 0 до 4
гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) или, несмотря
на приведенное выше определение, два независимых R° , взятые вместе с
- 30 промежуточными атомами, образуют от 3- до 12-членное насыщенное, частично
ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо (имеющее 0 до 4
гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), которые могут
быть замещены, как определено ниже.

[0032] Подходящими одновалентными заместителями в R° (или в кольце, образованном двумя независимыми R° вместе с их промежуточными атомами) независимо являются галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\bullet$ или $-SSR^\bullet$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним стоит «галоген», замещен только одним или несколькими галогенами и независимо выбранными из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, или 5 - 6-членного насыщенного, частично ненасыщенного, или арильного кольца (имеющего 0 - 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода R° включают в себя $=O$ и $=S$.

[0033] Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода «необязательно замещенной» группы включают в себя следующие: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждый независимый R^* выбирают из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, и незамещенного 5 - 6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца (имеющего от 0 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают в себя: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждый независимый R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатического соединения, которые могут представлять собой замещенное, как определено ниже, и незамещенное 5 - 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо (имеющее от 0 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

[0034] Подходящие заместители в алифатической группе R^* включают в себя галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним стоит «галоген», замещен только одним или несколькими галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, -

CH_2Ph , $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5 - 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо (имеющее от 0 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

[0035] Подходящие заместители у замещаемого азота «необязательно замещенной» группы включают в себя $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещена, как определено ниже, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5 - 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо (имеющее от 0 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых из R^\dagger , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо (имеющее от 0 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

[0036] Подходящими заместителями в алифатической группе R^\dagger независимо являются галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галогенR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галогенR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним стоит «галоген», замещен только одним или несколькими галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5 - 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо (имеющее от 0 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

[0037] Используемый в настоящей заявке термин «предлагаемое соединение» или «соединение в соответствии с настоящим изобретением» относится к любому роду, подроду и/или виду, указанным в настоящей заявке.

[0038] Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые с медицинской точки зрения, пригодны к применению при контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически

приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Verge и соавт., описывают фармацевтически приемлемые соли подробно в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, включенный в настоящую заявку посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли предлагаемых в настоящем изобретении соединений включают в себя соли, полученные из пригодных неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксических солей присоединения к кислоте являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают в себя адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, полусульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *n*-толуолсульфонат, ундеканоат, соли валерата и тому подобное.

[0039] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают в себя соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{алкила})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0040] Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящей заявке, также подразумевают включение всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных))

форм структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, Z и E изомеры с двойной связью, и конформационные изомеры Z и E. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси данных соединений входят в объем притязаний изобретения. Если не указано иное, то все таутомерные формы соединений в соответствии с изобретением входят в объем притязаний изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в настоящей заявке, также включают в себя соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящую структуру, включающую замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода углеродом, обогащенным ^{13}C - или ^{14}C , входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения пригодны, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[0041] Используемый в настоящей заявке термин «ингибитор» определяется как соединение, которое связывается с и/или ингибирует CDK2 с измеримым сродством. В некоторых вариантах осуществления ингибитор имеет IC_{50} и/или константу связывания менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее около 1 нМ при измерении в соответствующем анализе.

[0042] Термин «пациент», используемый в настоящей заявке, означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[0043] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или лекарственная основа» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или лекарственной основе, которые не разрушают фармакологическую активность соединения, с которым оно составлено. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или лекарственные основы, которые используют в композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных

кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат
динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид
кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе
целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлоза,
5 полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилена,
полиэтиленгликоль и шерстный жир.

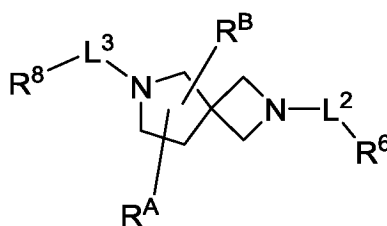
[0044] Понятие «фармацевтически приемлемое производное» означает
любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое
10 производное соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое при
введении реципиенту способно обеспечить, прямо или косвенно, соединение в
соответствии с настоящим изобретением или его ингибиторно или
деградирующе активный метаболит или остаток.

[0045] Используемый в настоящей заявке термин «ингибиторно
активный метаболит или его остаток» означает, что метаболит или его остаток
15 также является ингибитором белка CDK2 или его мутанта.

3. Описание примерных вариантов осуществления:

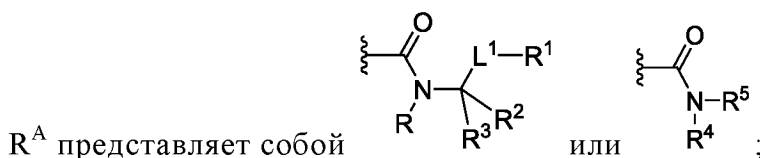
[0046] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение
относится к ингибиторам активности CDK2.

[0047] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CDK2
20 включают в себя соединения формулы IA:



IA

или их фармацевтически приемлемую соль, где:



25 R^B представляет собой водород, необязательно замещенную C₁₋₆
алифатическую группу, -OR, -NR₂ или галоген;

L^1 представляет собой ковалентную связь или насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-6} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-,
5 -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-,
-NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R^1 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, или необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо
15 выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
20 серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы);

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, - C_{1-6} алкилен-OR, - C_{1-3} алкилен-O- C_{1-3} алкилен-R, -C(O)OR,
25 -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -P(O)R₂, или необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического
30 карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота,

кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и R^3 представляет собой водород; или R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, или необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы);

R^4 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и R^5 представляет собой водород; или R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 0-2 гетероатома, помимо азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно замещенное гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы);

L^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^2 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-,

-OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R⁶ представляет собой необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, или циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R⁷;

в каждом случае R⁷ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, -N(R)S(O)₂R, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую-Cu группу или Cu;

L³ представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C₁₋₄ углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L³ независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R⁸ представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично

ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо
5 выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
10 серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R⁹;

в каждом случае R⁹ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -
15 C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, -N(R)S(O)₂R, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую-Су группу или Су;

каждый Су независимо представляет собой необязательно замещенную
20 циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), и 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо
25 выбранных из азота, кислорода и серы); и

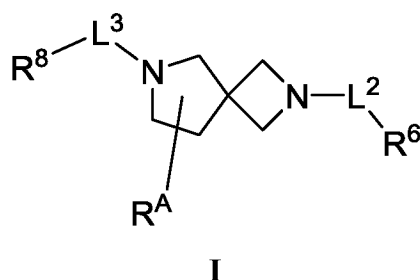
каждый R независимо представляет собой водород, или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично
30 ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо

(содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); или

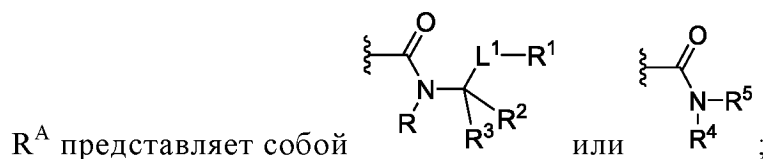
5 две группы R на одном и том же атоме азота вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота);

где соединение не представляет собой соединение X, где соединение X имеет определение, приведенное в настоящей заявке.

10 [0048] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CDK2 включают в себя соединения формулы I:



или их фармацевтически приемлемую соль, где:



15 L¹ представляет собой ковалентную связь или насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C₁₋₆ углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L¹ независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-,
20 -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R¹ представляет собой водород, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, или необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или
25 частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы);

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-C_{1-6}$ алкилен-OR, $-C_{1-3}$ алкилен-O- C_{1-3} алкилен-R, $-C(O)OR$, или $-C(O)NR_2$; и R^3 представляет собой водород; или R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, или необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы);

R^4 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и R^5 представляет собой водород; или R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 0-2 гетероатома, помимо азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно

замещенное гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы);

5 L^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^2 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

10 R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, или циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R^7 ;

25 в каждом случае R^7 независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, -N(R)S(O)₂R, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую-Су группу, или Су;

30 L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-,

-OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R⁸ представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R⁹;

в каждом случае R⁹ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, -N(R)S(O)₂R, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую-Су группу, или Су;

каждый Су независимо представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), и 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и

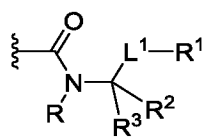
каждый R независимо представляет собой водород, или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично

5 ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо (содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); или

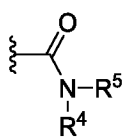
10 две группы R на одном и том же атоме азота вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота);

где соединение не представляет собой соединение X, где соединение X имеет определение, приведенное в настоящей заявке.

[0049] Как определено в целом выше, R^A представляет собой

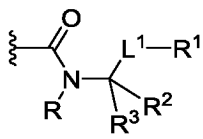


, или



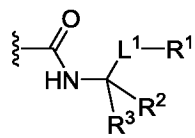
. В некоторых вариантах осуществления R^A

15 представляет собой



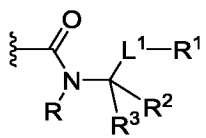
. В некоторых вариантах осуществления R^A

представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R^A

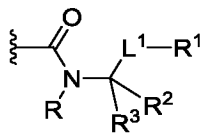
представляет собой



, где показанная группа R представляет собой

необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах

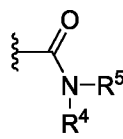
20 осуществления R^A представляет собой



, где показанная группа R

представляет собой необязательно замещенную метильную группу. В некоторых

вариантах осуществления R^A представляет собой



. В некоторых

вариантах осуществления R^A выбирают из изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

[0050] Как определено в целом выше, R^B представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, -OR, -NR₂ или галоген.

5 В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой -OR. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой метильную группу В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой группу фтора. В некоторых вариантах осуществления R^B выбирают из изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

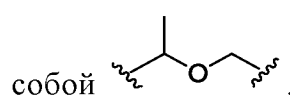
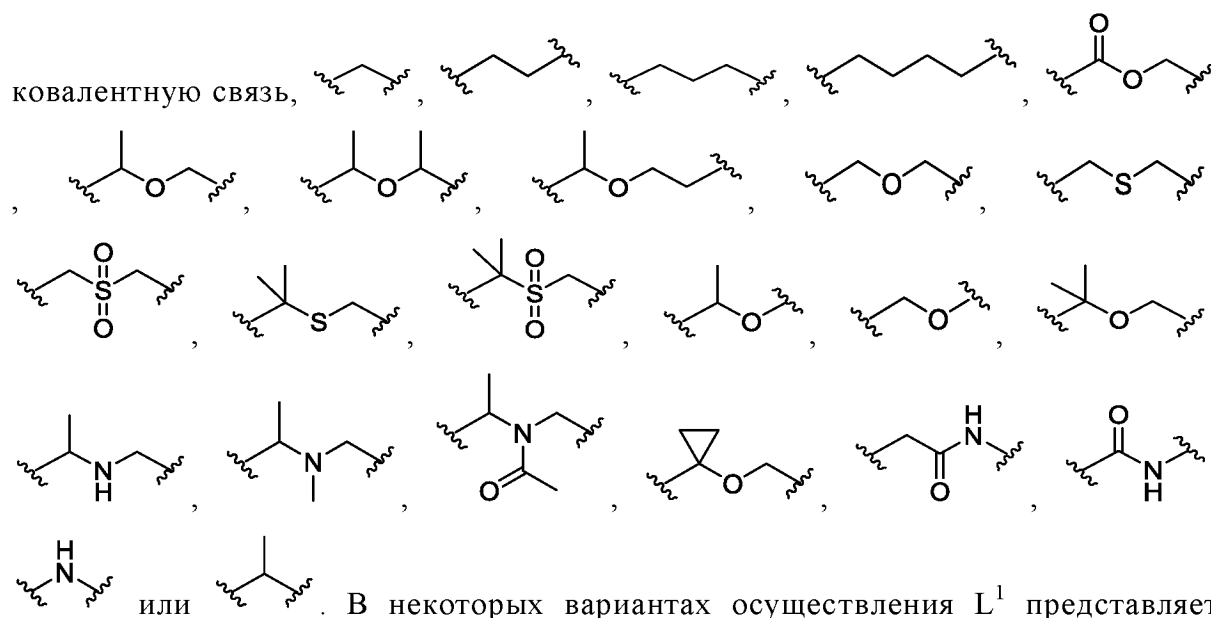
15 [0051] Как определено в целом выше L^1 представляет собой ковалентную связь или насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-6} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-.

20 [0052] В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-6} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O-, или -NRC(O)NR-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O-, или -NRC(O)NR-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь. В некоторых вариантах

осуществления L^1 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 1 или 2 метиленовые единицы L^1 заменены посредством -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой насыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой частично ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой насыщенную, прямую, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)₂- или -NRC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -C(O)O-, -C(O)- или -NRC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -C(O)O-, или -NRC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -S-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой

необязательно замещенную прямую или разветвленную C₁₋₄ алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L¹ независимо заменены на -NR-. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C₁₋₄ алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L¹ независимо заменены на -C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C₁₋₄ алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L¹ независимо заменены на -NRC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкиниллен с прямой цепью. В некоторых вариантах осуществления L¹ выбирают из соединений, изображенных в таблице 1 ниже.

[0053] В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой



[0054] Как определено в целом выше, R¹ представляет собой водород,

необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, или необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца

(содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

[0055] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой изопропил.

[0056] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического

гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо (имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо (имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо (имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из фенила, циклогексила, циклопентила, циклобутила, циклопропила, циклогептила, оксазолила, пиридинила, пиридазинила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2,3-триазолила, пирозолила и тетрагидропиранила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из соединений, изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

[0057] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо (имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых

вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное бициклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенное 7-12-членное мостиковое бициклическое карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 7-12-членное мостиковое бициклическое гетероциклическое кольцо (имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный оксабицикло[2.2.2]октанил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный бицикло[2.2.2]октанил.

[0058] Как определено в целом выше R^2 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-C_{1-6}$ алкилен-OR, $-C_{1-3}$ алкилен-O- C_{1-3} алкилен-R, $-C(O)OR$ или $-C(O)NR_2$; и R^3 представляет собой водород; или R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, или необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

[0059] Альтернативно R^2 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-C_{1-6}$ алкилен-OR, $-C_{1-3}$ алкилен-O- C_{1-3} алкилен-R, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-P(O)R_2$ или необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и

серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и R^3 представляет собой водород; или R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, или необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

[0060] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-C_{1-6}$ алкилен-OR, $-C_{1-3}$ алкилен-O- C_{1-3} алкилен-R, $-C(O)OR$, или $-C(O)NR_2$; и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, метил, $-CH_2OR$, $-CH_2OCH_2R$, $-C(O)OR$ или $-C(O)NR_2$; и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-CH_2OR$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-CH_2OCH_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$, где две группы R, взятые вместе с промежуточным атомом азота, образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$, где две группы R вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$, где две группы R вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное кольцо, выбранное из пиперидинила,

морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

[0061] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$ или $-P(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-P(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O_2)CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-P(O)(CH_3)_2$.

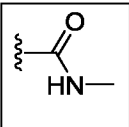
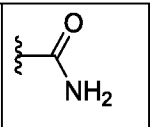
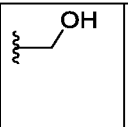
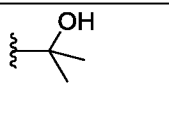
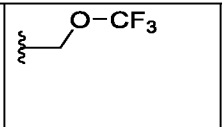
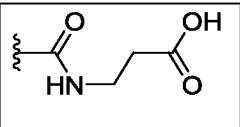
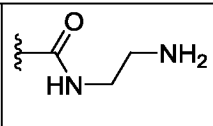
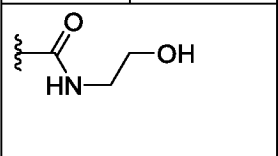
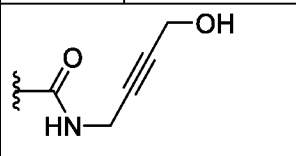
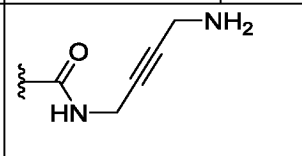
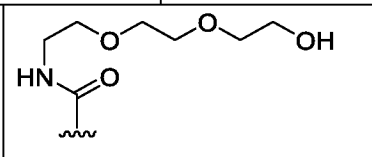
[0062] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического

гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой обязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой обязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой обязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой обязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо (имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой обязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо (имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой обязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо (имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой диоксанил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фуранил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой оксазолил.

[0063] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из соединений, изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

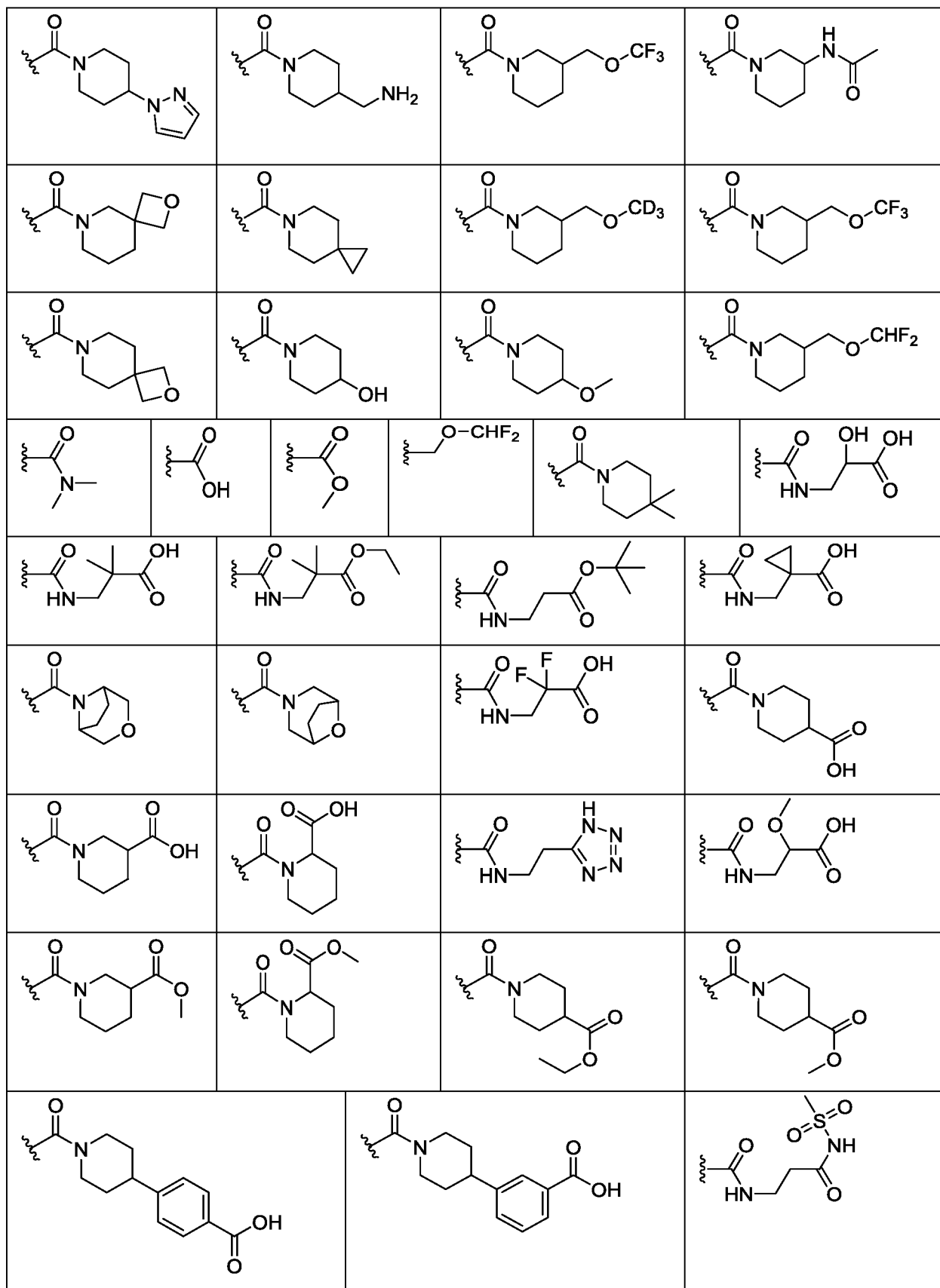
[0064] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или заместитель в таблице R^2 :

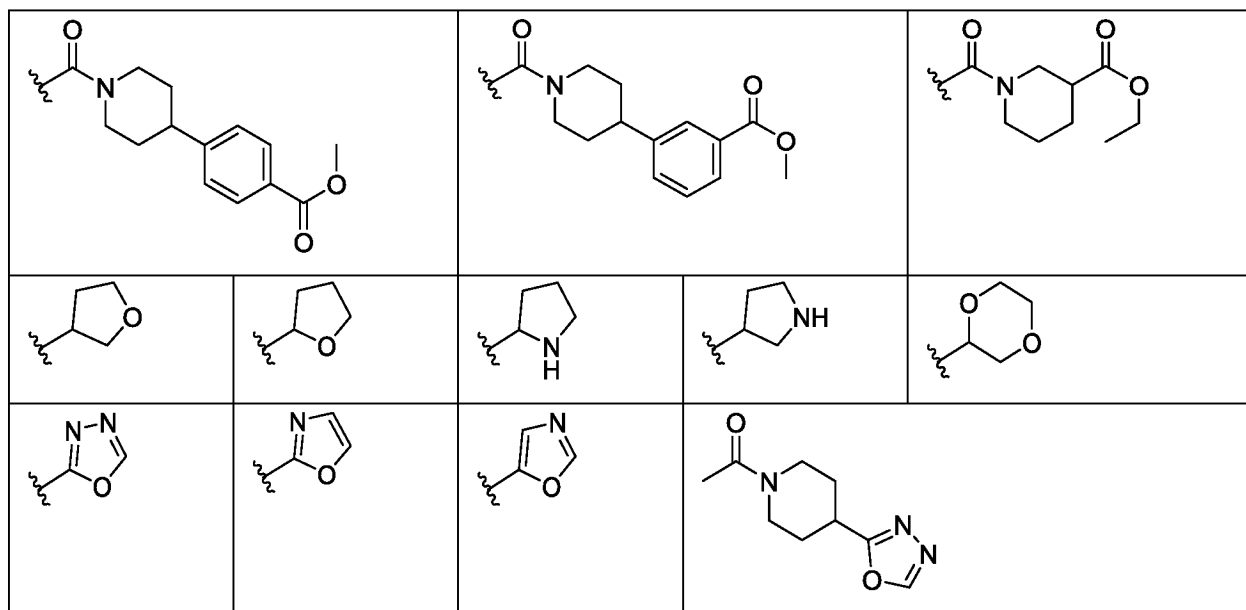
Таблица R^2 . Примерные заместители R^2

[0065] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или заместитель в таблице R^2 -продолжение:

5 Таблица R2 – продолжение. Дополнительные примерные заместители R^2





[0066] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или заместитель в таблице R^2 или таблице R^2 -продолжение.

5 [0067] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



[0068] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, или

10 необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют

15 необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично

20 ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах

осуществления R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют
необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо
(имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).
В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом
5 углерода образуют необязательно замещенный оксетанил, циклопропил,
циклобутил, циклопентил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил,
морфолинил, пирролидинил или 1,4-оксазепанил. В некоторых вариантах
осуществления R^2 и R^3 образуют циклическую группу, выбранную из
соединений, изображенных в таблице 1 ниже.

10 [0069] Как определено в целом выше R^4 представляет собой
необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного
насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического
карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично
ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-
15 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-
членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического
гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо
выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или
частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца
20 (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца
(содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего
1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), и R^5
25 представляет собой водород; или R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота
образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично
ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 0-2 гетероатома, помимо
азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно
замещенное гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, независимо
30 выбранных из азота, кислорода и серы).

[0070] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой
необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного
насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического
карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично

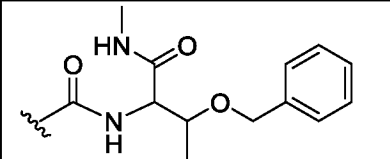
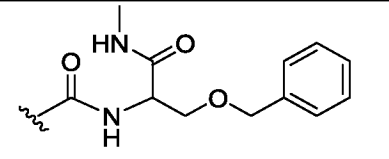
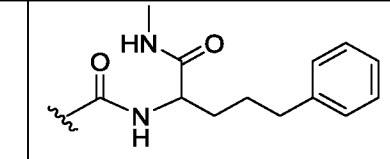
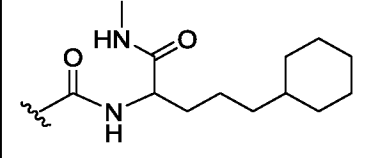
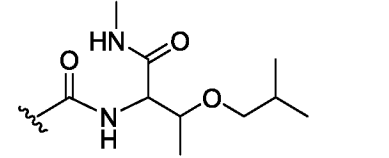
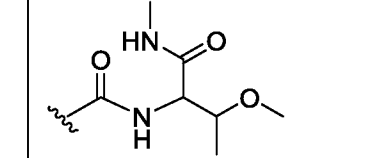
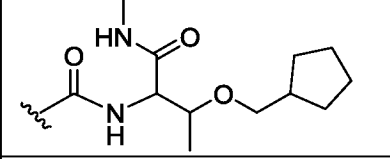
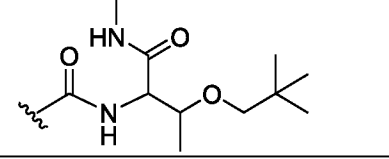
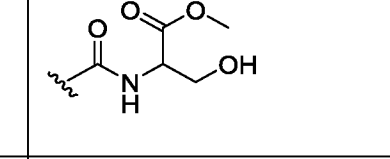
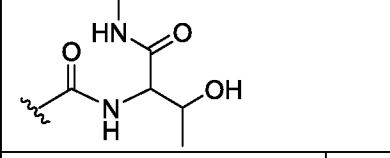
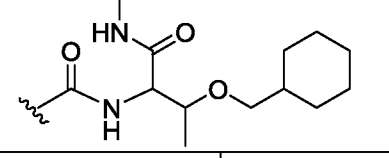
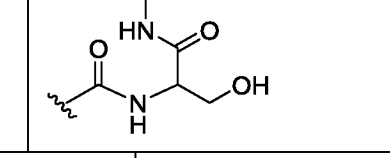
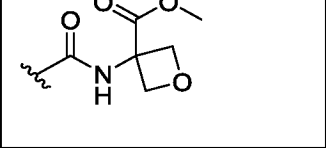
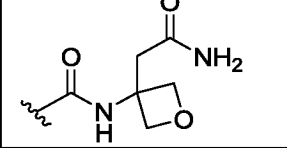
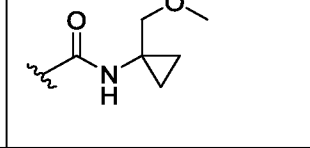
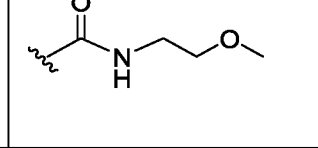
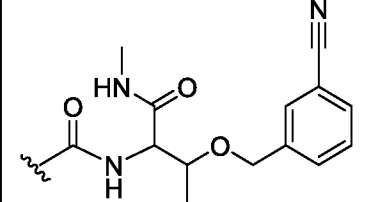
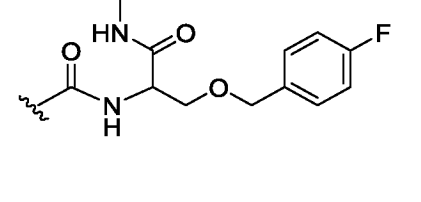
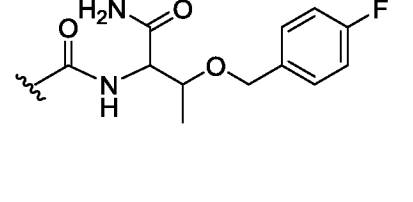
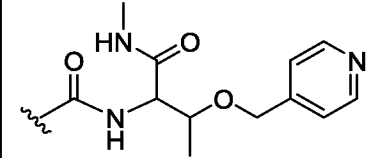
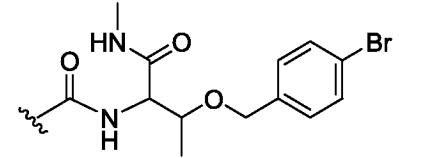
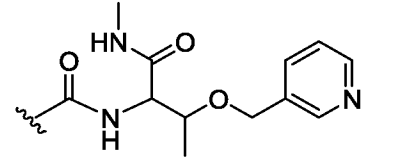
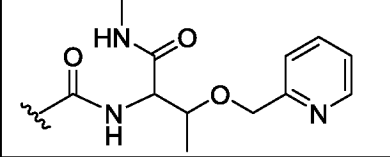
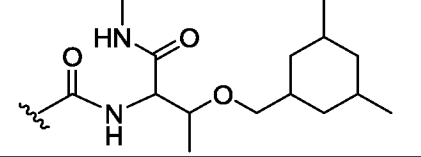
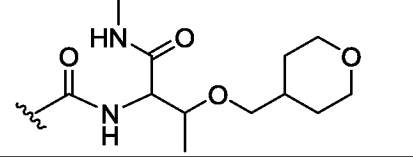
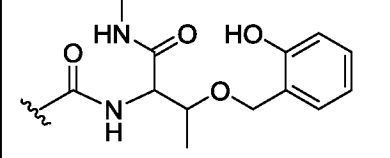
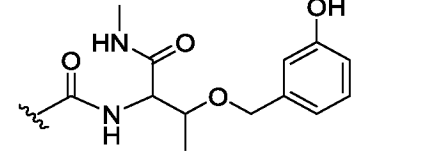
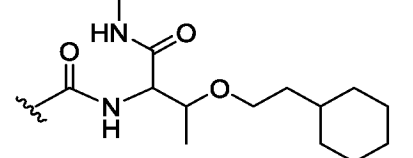
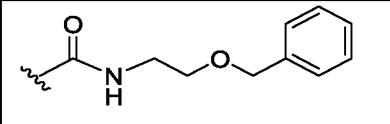
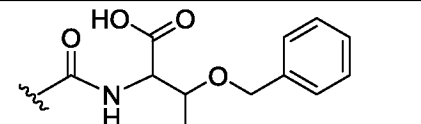
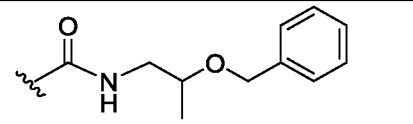
ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо
5 выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
10 серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), и R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного
15 моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо
20 выбранных из азота, кислорода и серы) и 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В
25 некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенное 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное бициклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно
30 замещенную 8-10-членную бициклическую ароматическую карбоциклическую кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо (имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых

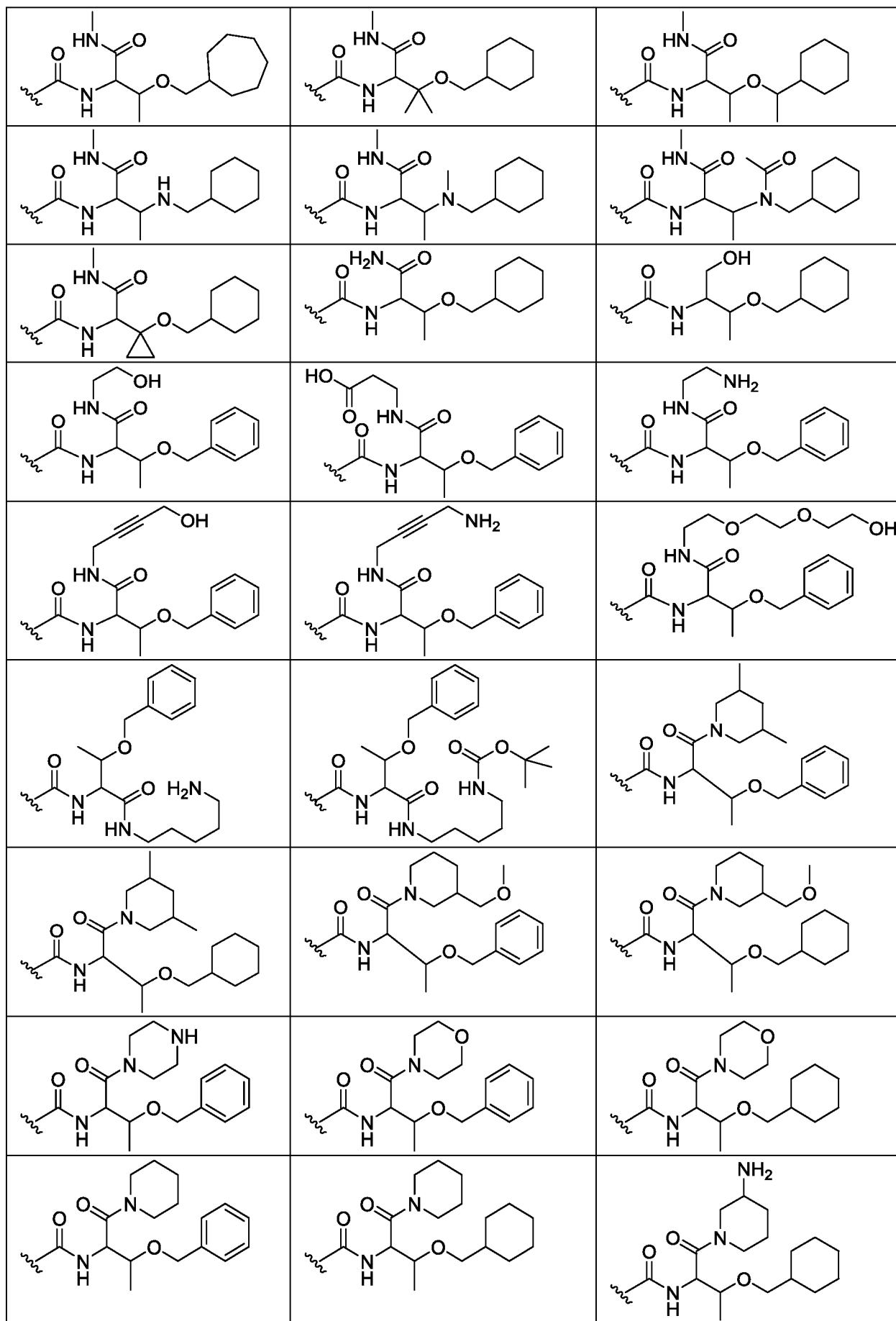
вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо (имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из фенила, пиперидинила, тетрагидропиранила, 1,4-оксазепанила, оксазолила, циклобутила, циклопентила или пирролидинила. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбирают из соединений, изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

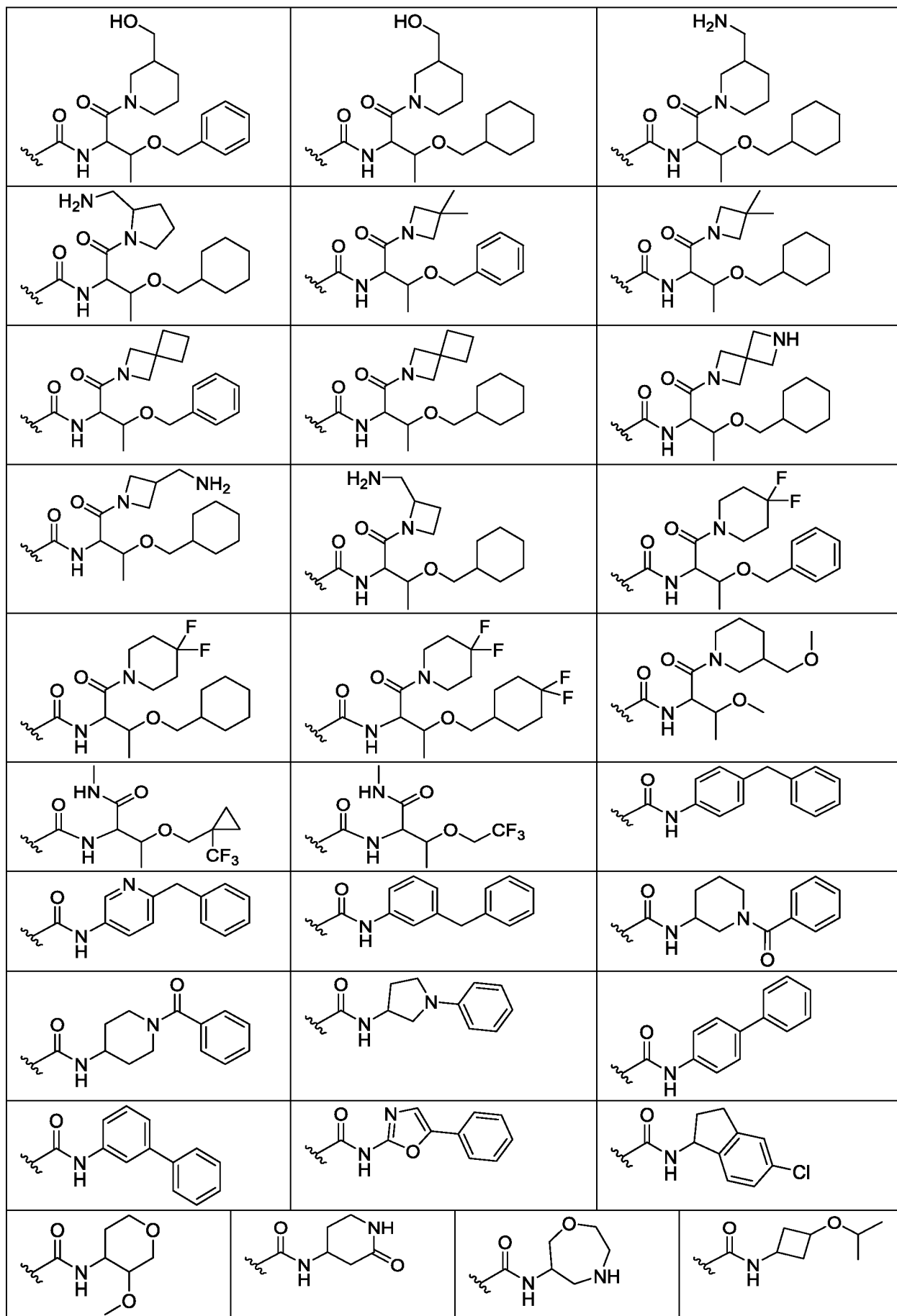
[0071] В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 0-2 гетероатома, помимо азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно замещенное гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 0-2 гетероатома, помимо азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и пирролидинила. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют замещенную циклическую группу, где циклическая группа замещена группой, выбранной из $-C_{1-6}$ алкилен-фенила, $-O-C_{1-6}$ алкилен-фенила, $-C_{1-6}$ алкилен-циклогексила и $-O-C_{1-6}$ алкилен-циклогексила. В некоторых вариантах осуществления R^4 и R^5 образуют циклическую группу, выбранную из соединений, представленных в таблице 1 ниже.

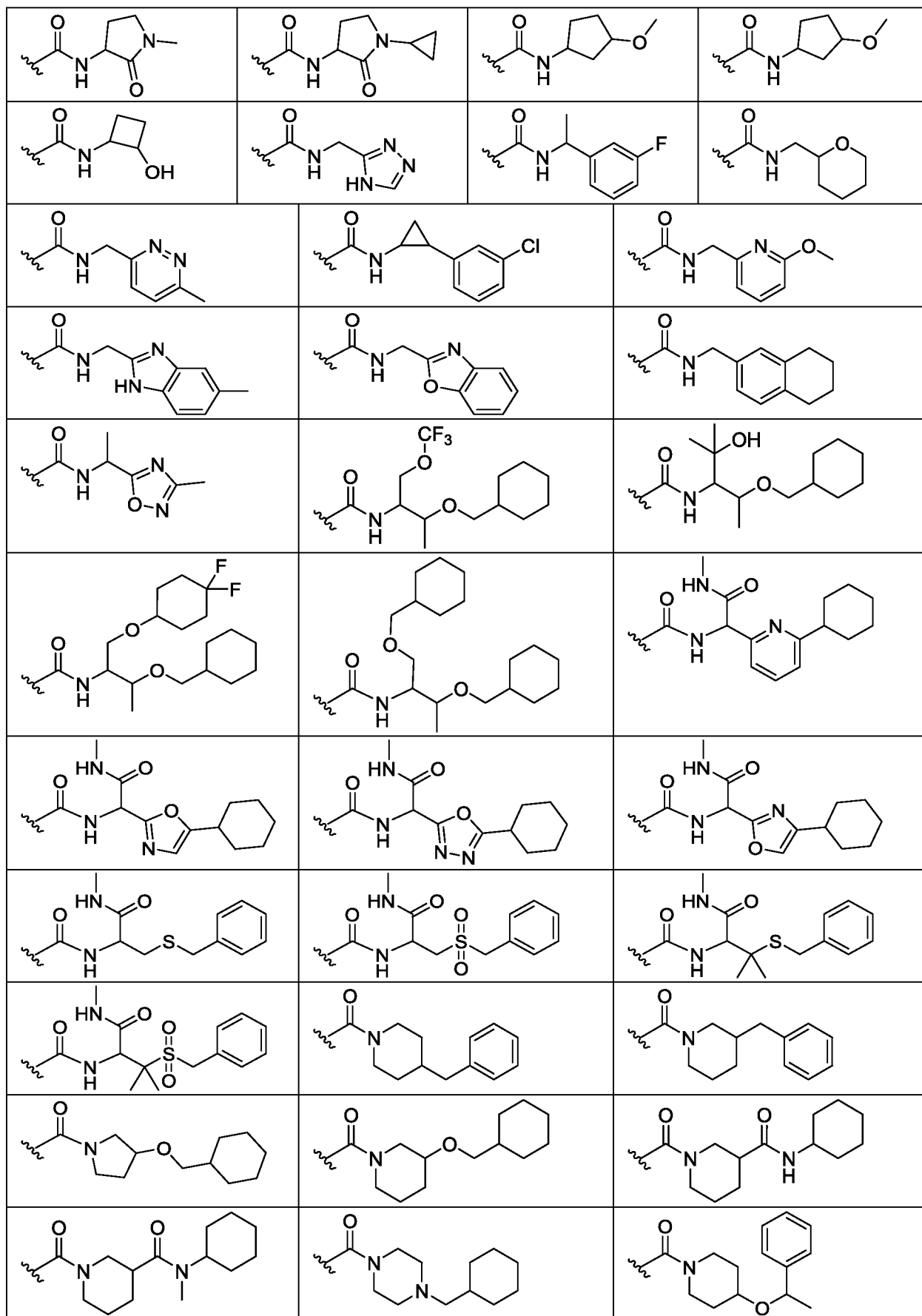
[0072] В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой заместитель из таблицы A:

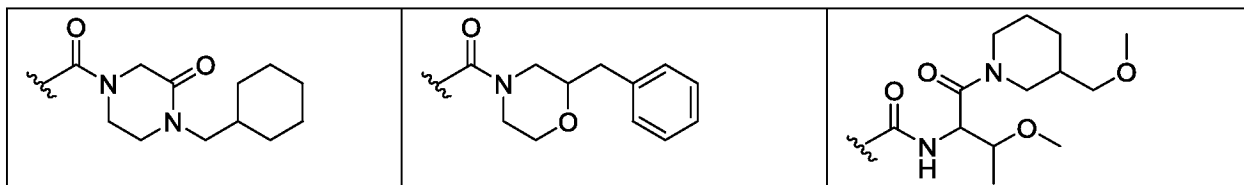
Таблица А: Примерные заместители R^A



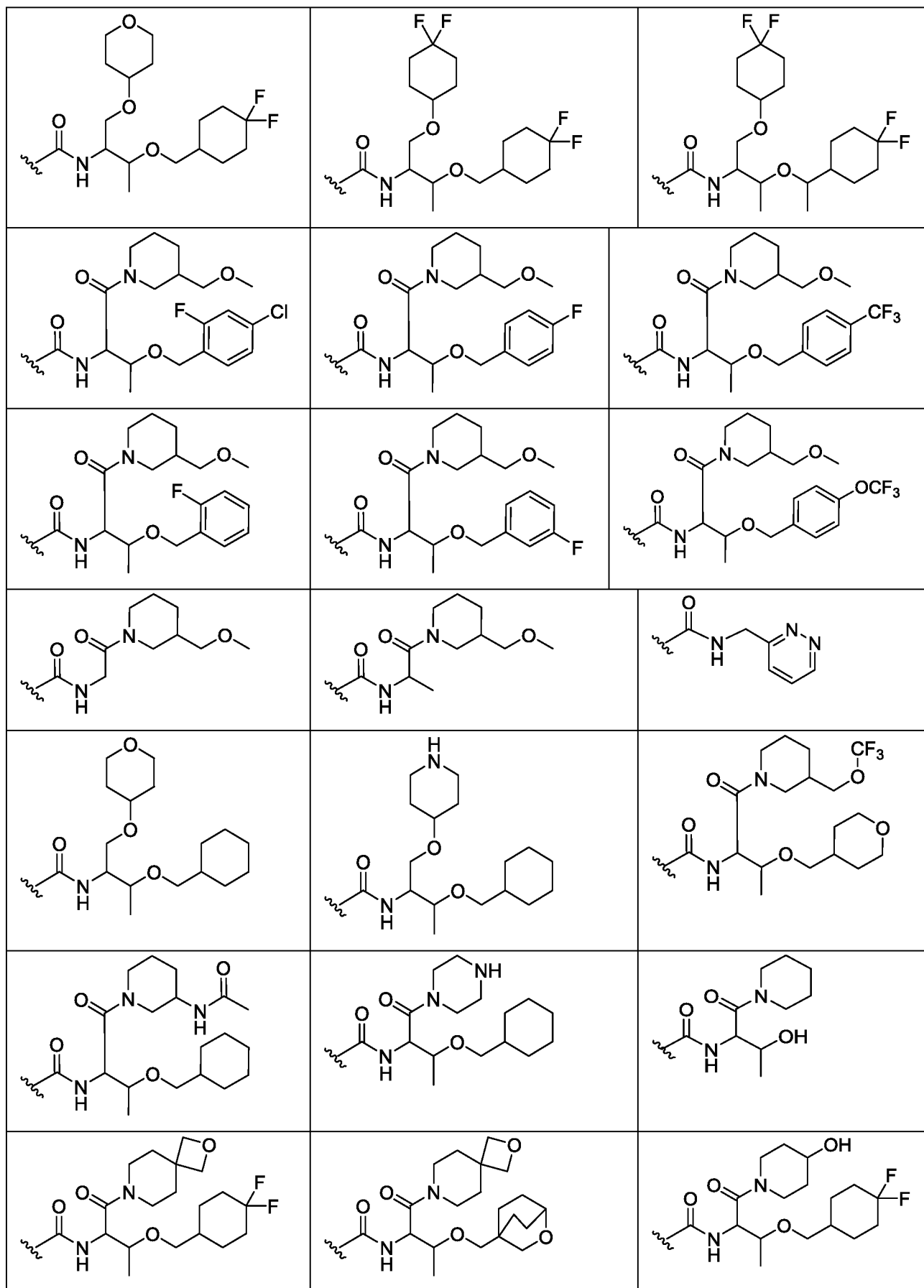


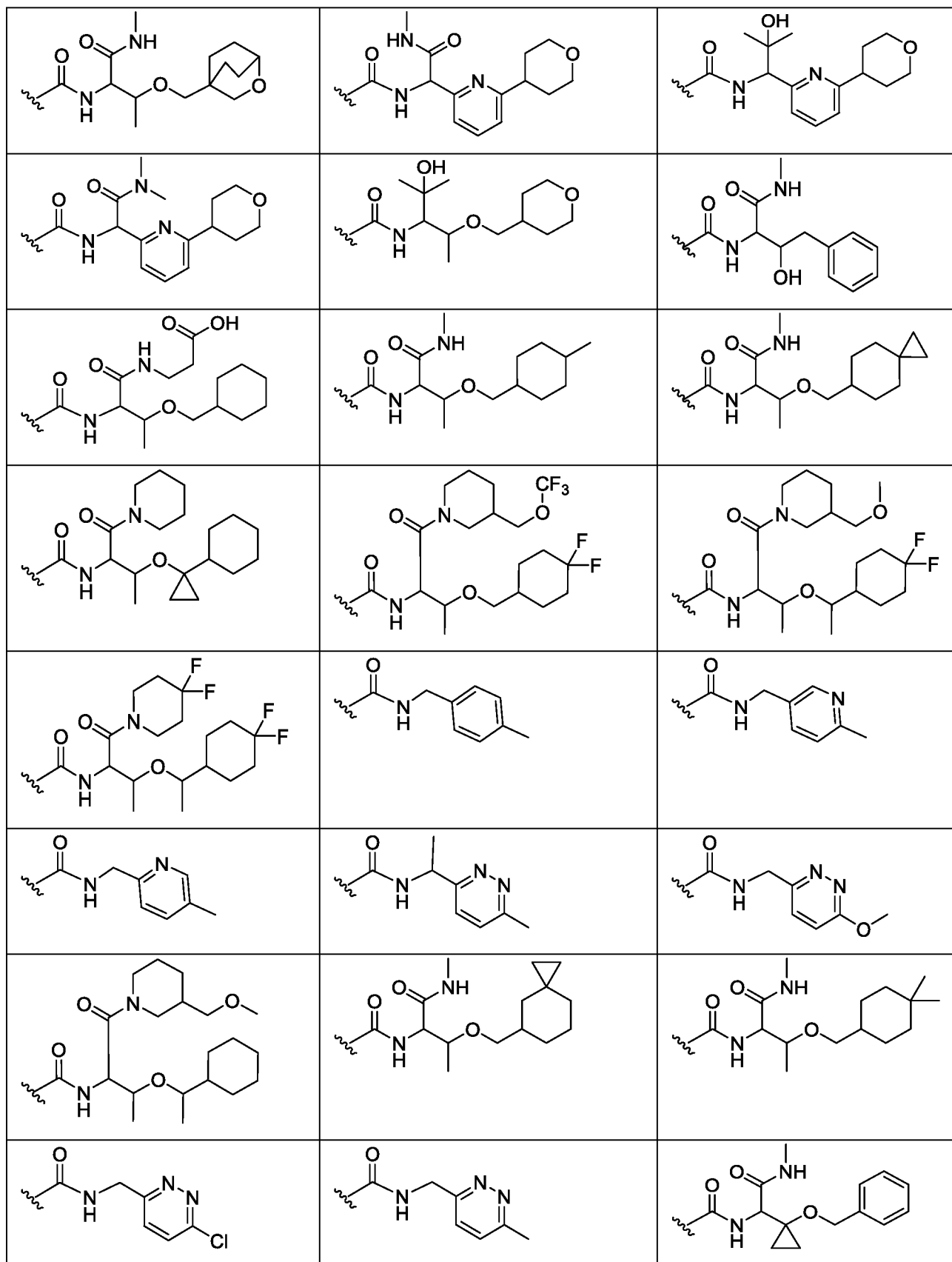


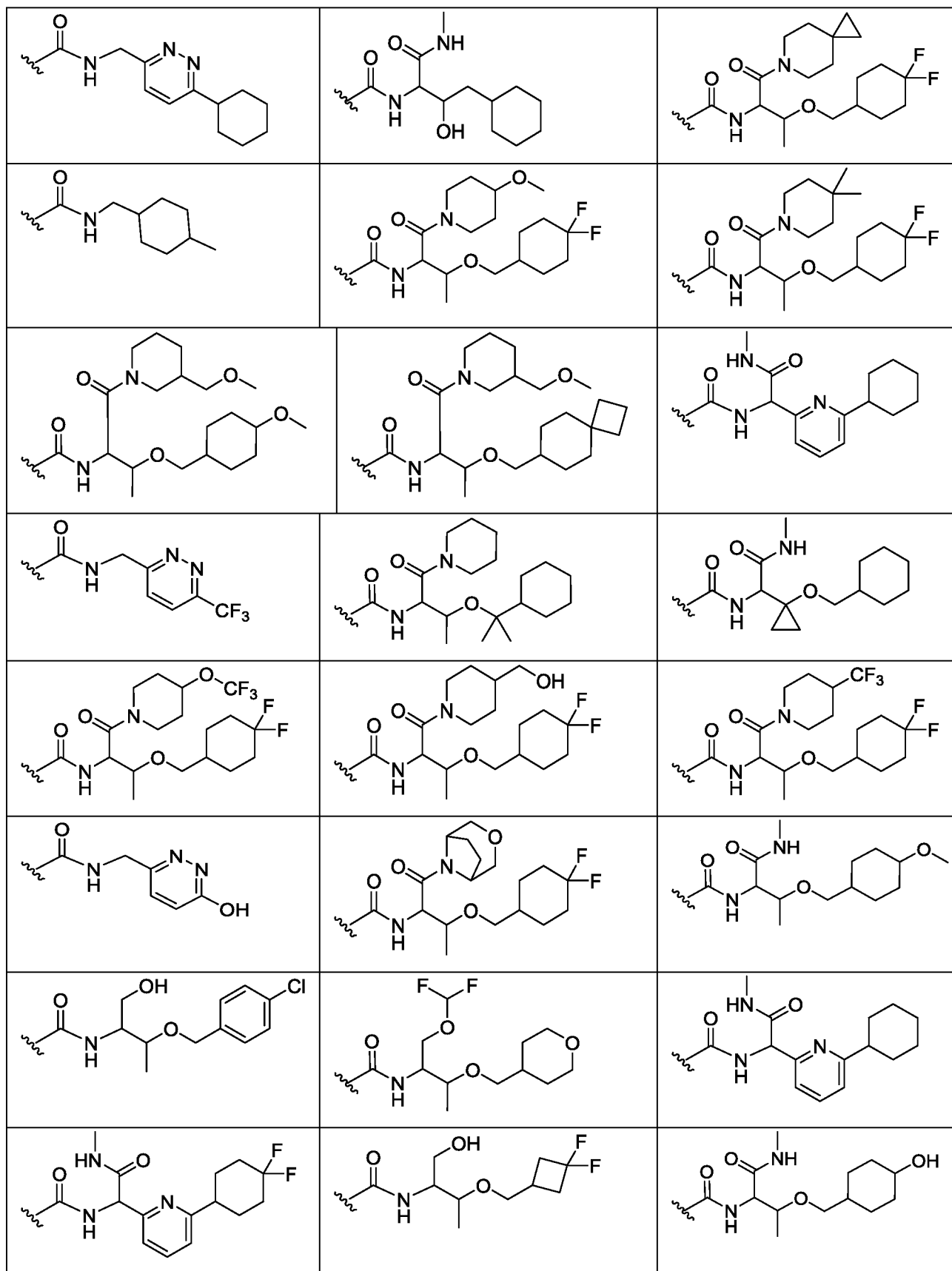


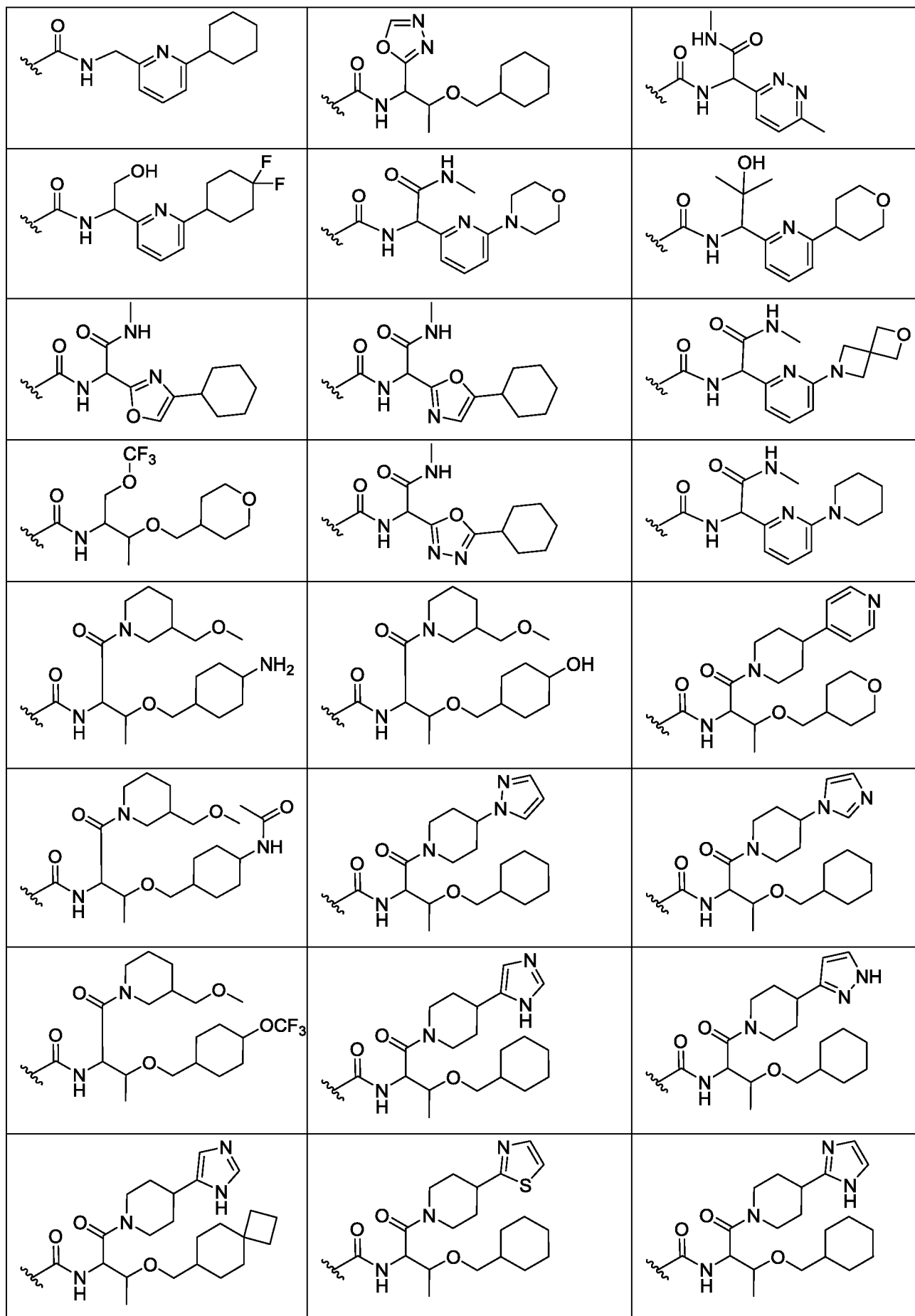
[0073] В некоторых вариантах осуществления R^A заместитель в таблице
A-продолжение:

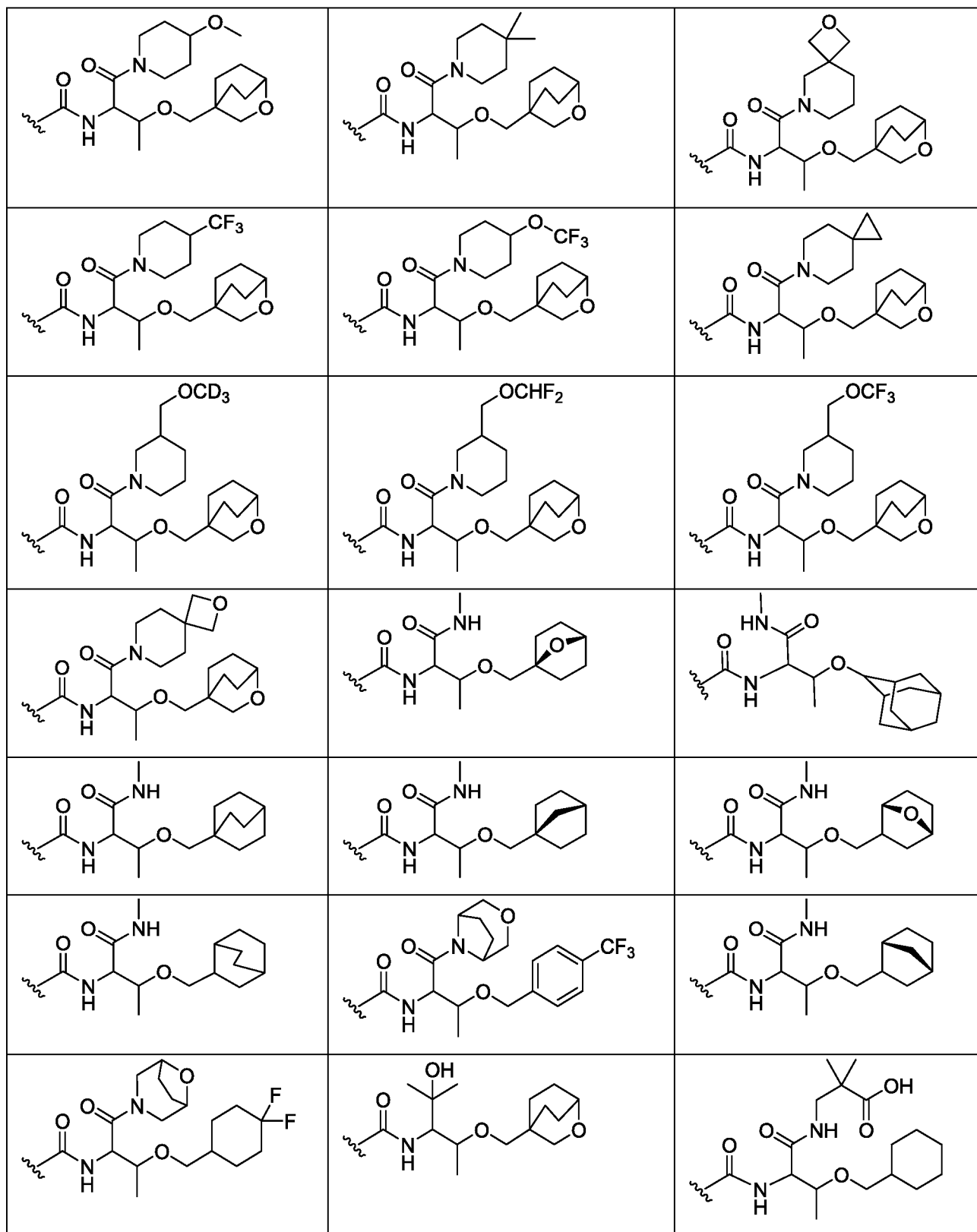
Таблица A-продолжение. Дополнительные примерные заместители R^A

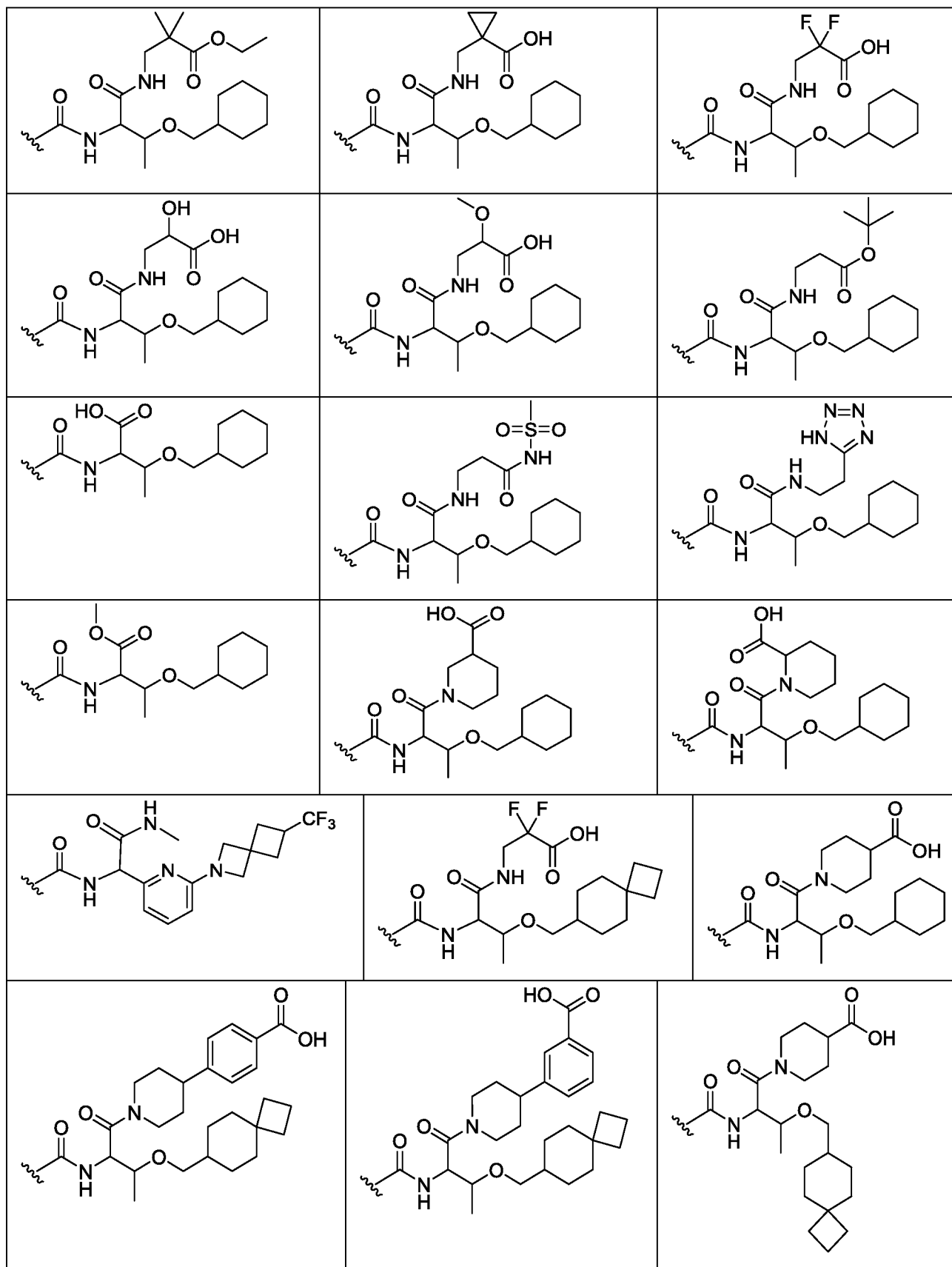


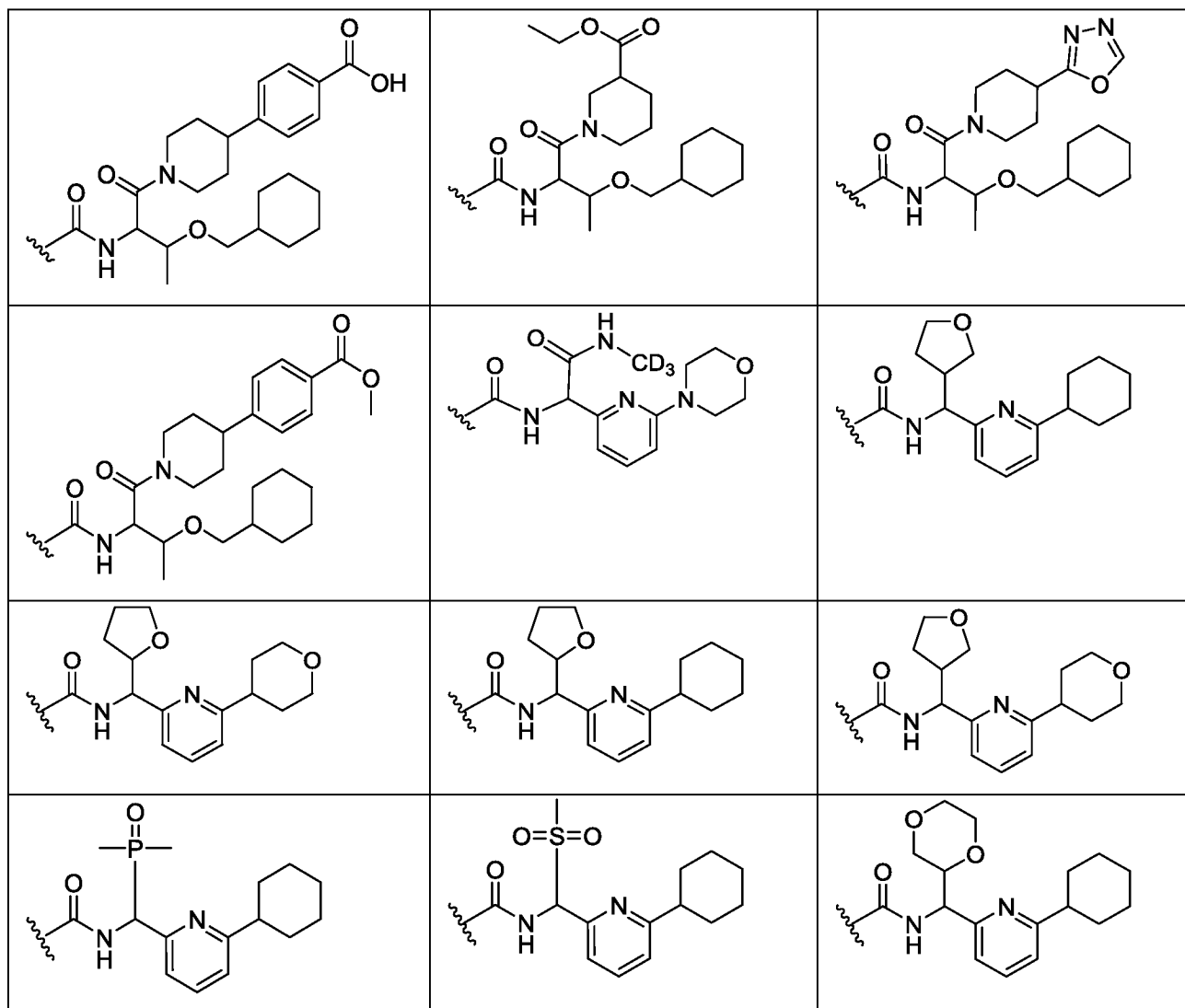












[0074] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или заместитель в таблице А или таблице А-продолжение.

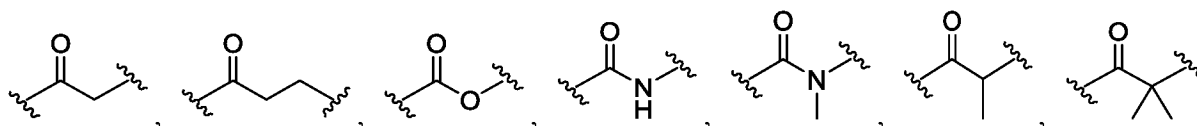
5 [0075] Как определено в целом выше, L^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^2 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-.

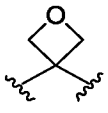
10

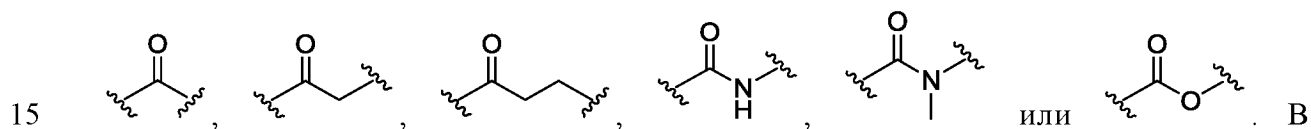
[0076] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^2 независимо заменены на -C(O)O-, -C(O)- или -C(O)NR-. В некоторых

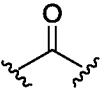
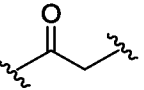
вариантах осуществления L^2 представляет собой C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^2 независимо заменены на $-C(O)O-$, $-C(O)-$, или $-C(O)NR-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1 метиленовая единица L^2 заменена посредством $-C(O)O-$, $-C(O)-$ или $-C(O)NR-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой насыщенную необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой насыщенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, замещенную на одной метиленовой единице двумя заместителями, которые вместе с промежуточным атомом углерода образуют 3-7 членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо (имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и

серы). В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой 

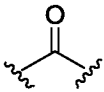


или . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой



некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой  , 



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления L^2 выбирают из соединений, изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

20 [0077] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой насыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой метилен.

[0078] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой - $S(O)_2$ -.

[0079] Как определено в целом выше R^6 представляет собой
5
необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, или циклическую
группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного
моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или
частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-
10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-
членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического
10 гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо
выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или
частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца
(содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца
15 (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего
1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где
циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R^7 .

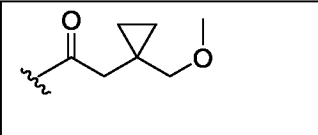
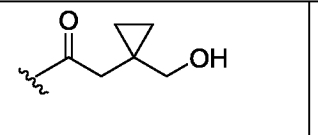
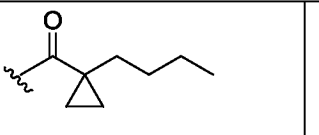
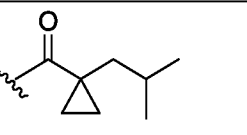
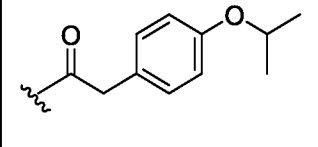
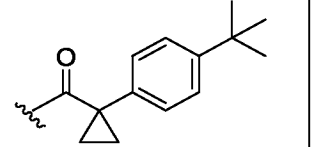
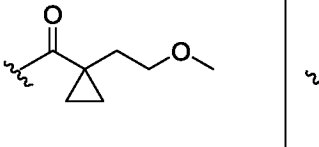
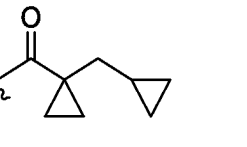
[0080] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой
20
необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах
осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную метильную,
этильную, изопропильную или *трет*-бутильную группу.

[0081] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой
25
циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично
ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного
насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического
кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического
карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично
ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2
30 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного
насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического
кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота,
кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического
кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота,

кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклическую группу, выбранную из циклопропила, циклобутила, циклогексила и фенила, где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклопропильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из соединений, изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

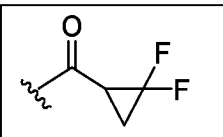
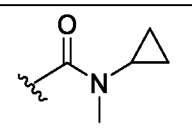
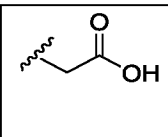
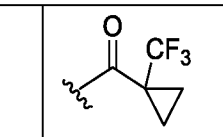
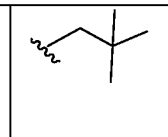
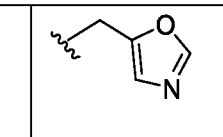
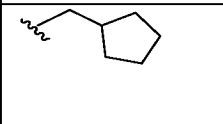
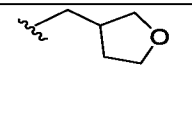
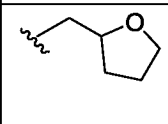
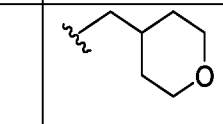
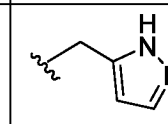
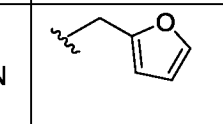
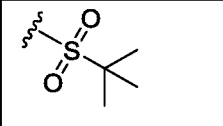
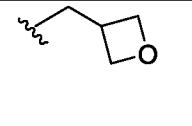
[0082] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо (имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), необязательно замещенное одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой оксетанил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 .

[0083] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо (содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), необязательно замещенное одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фуранил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой оксазолил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 .

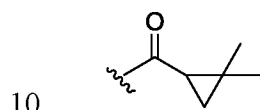
[0086] В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ представляет собой заместитель из таблицы **В-продолжение**:

5 **Таблица В-продолжение. Дополнительные примерные заместители $-L^2-R^6$**

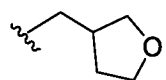
					
					
					

[0087] В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ представляет собой заместитель из таблицы **В** или таблицы **В-продолжение**.

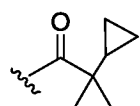
[0088] В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ представляет собой



[0089] В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ представляет собой



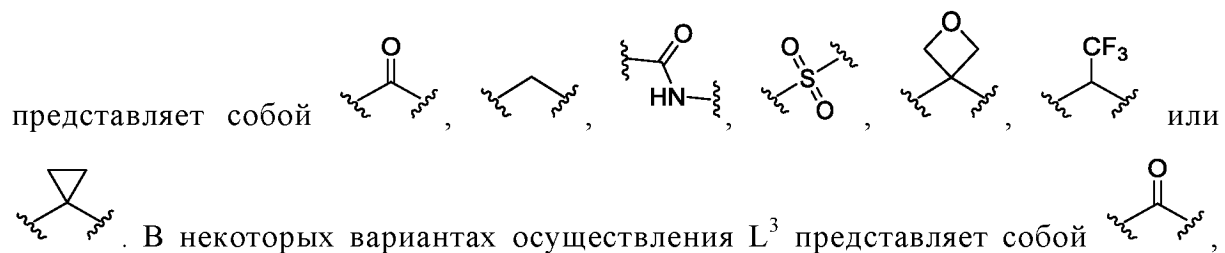
[0090] В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ представляет собой

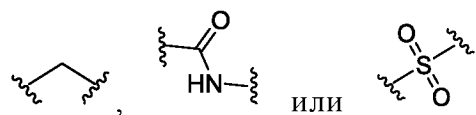


15 [0091] Как определено в целом выше, L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые

единицы L^3 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-.

[0092] В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на -S(O)₂-, -C(O)NR-, или -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на -S(O)₂-, -C(O)NR- или -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на -C(O)O- или -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1 метиленовая единица L^3 заменена посредством -S(O)₂-, -C(O)NR- или -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на -C(O)O- или -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1 метиленовая единица L^3 заменена посредством -C(O)O- или -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой насыщенную необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой насыщенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, замещенную на одной метиленовой единице двумя заместителями, которые вместе с промежуточным атомом углерода образуют 3-7-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо (имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы). В некоторых вариантах осуществления L^3





В некоторых вариантах осуществления L^3

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления L^3

представляет собой или

L^3 выбирают из соединений, изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

5 **[0093]** Как определено в целом выше R^8 представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R^9 .

15
20
25
30 **[0094]** В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота,

кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа обязательно замещена одним или несколькими R^9 . В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа обязательно замещена одним или несколькими R^9 . В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо (имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), обязательно замещенный одним или несколькими R^9 . В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), обязательно замещенный одним или несколькими R^9 . В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо (имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), обязательно замещенный одним или несколькими R^9 . В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклическую группу, выбранную из пирозолила, оксазолила, тиазолила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиридинила, имидазолила, индолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,4-тиадиазолила, пиперидинила и индазолила, где циклическая группа обязательно замещена одним или несколькими R^9 . В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой пирозолильную или тиазолильную группу, обязательно замещенную одним или несколькими R^9 . В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой пирозолильную или тиазолильную группу. В некоторых вариантах осуществления R^8 выбирают из соединений, изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

[0095] Как определено в целом выше, в каждом случае R^9 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую-Су группу или Су.

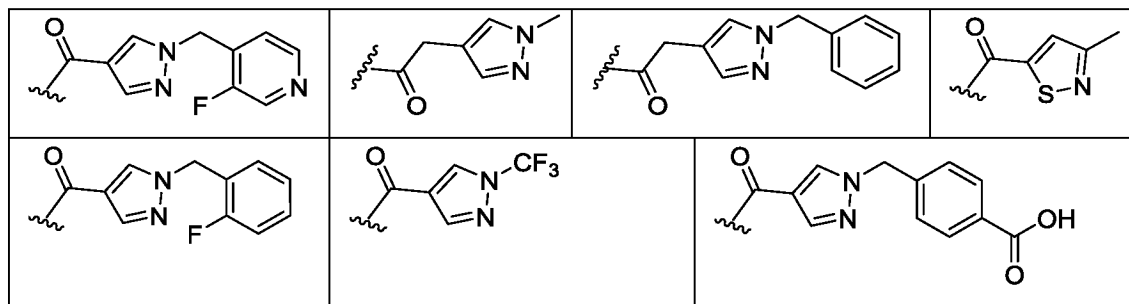
[0096] В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^9 независимо представляет собой галоген, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую-Су группу, или Су. В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^9 независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую-Су группу, где Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, циклогексила, пиридинила, пиперидинила, циклопропила или тетрагидропиранила. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^9 независимо представляет собой галоген или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^9 выбирают из соединений, изображенных в соединениях Таблицы 1 ниже.

[0097] В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ представляет собой заместитель из таблицы С:

Таблица С: Примерные заместители $-L^3-R^8$

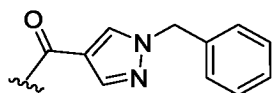
[0098] В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ представляет собой заместитель из таблицы **С-продолжение**:

Таблица С-продолжение. Дополнительные примерные заместители $-L^3-R^8$

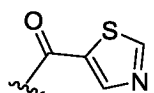


5 [0099] В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ представляет собой заместитель из таблицы С или таблицы С-продолжение.

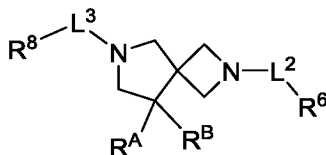
[00100] В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ представляет собой



[00101] В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ представляет собой



10 [00102] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IIА:



IIА

15 или его фармацевтически приемлемую соль, где R^A , R^B , L^2 , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^A , R^B , L^2 , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в формуле IA. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В. В 20 некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А, и $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А, и $-L^3-R^8$ является

[00103] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **IA** представляет собой соединение формулы **IIВ**:



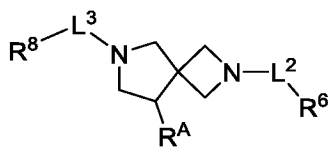
IIВ

5 или его фармацевтически приемлемую соль, где R^A , R^B , L^2 , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^A , R^B , L^2 , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в формуле **IA**. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы **A**. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы **B**. В
10 некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы **C**. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы **A**, и $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы **B**. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы **A**, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы **C**. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы **B**, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы **C**. А в некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы **A**, $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы **B**, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы **C**. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы **A**-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы **B**-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы **C**-продолжение. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы **A**-продолжение, и $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы **B**-продолжение. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы **A**-продолжение, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы **C**-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы **B**-продолжение, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы **C**-продолжение. А в некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы **A**-продолжение, $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы **B**-продолжение, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы **C**-

20
25
30

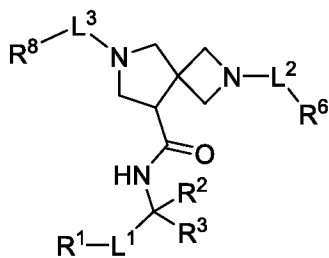
продолжение. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А или Таблица А-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В или Таблица В-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С или Таблица С-продолжение. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А или Таблица А-продолжение, и $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В или Таблица В-продолжение. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А или Таблица А-продолжение, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С или Таблица С-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В или Таблица В-продолжение, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С или Таблица С-продолжение. А в некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А или Таблица А-продолжение, $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В или Таблица В-продолжение и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С или Таблица С-продолжение.

[00104] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы II:



II

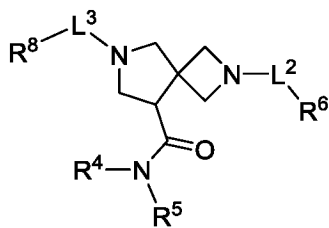
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^A , L^2 , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^A , L^2 , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в формуле I. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А, и $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А, и $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В, и $-L^3-R^8$ является заместителем из



IIIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , L^2 , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^2 является заместителем из Таблицы **R²**. В некоторых вариантах осуществления R^2 является заместителем из Таблицы **R²-продолжение**. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой - $C(O)NR_2$, где две группы R вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы), и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления оба L^2 и L^3 представляют собой метилен. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой - $C(O)$ -. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой - $C(O)$ -. В некоторых вариантах осуществления оба L^2 и L^3 представляют собой - $C(O)$ -. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С.

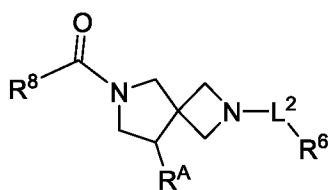
25 **[00106]** В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IIIb:



IIIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^4 , R^5 , L^2 , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В
5 некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления оба L^2 и L^3 представляют собой метилен. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах
10 осуществления оба L^2 и L^3 представляют собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$
15 является заместителем из Таблицы С.

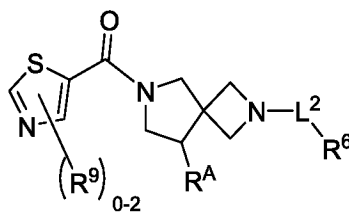
[00107] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IVa:



IVa

20 [00108] или его фармацевтически приемлемую соль, где R^A , L^2 , R^6 , и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является
25 заместителем из Таблицы В. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В-продолжение. В некоторых вариантах

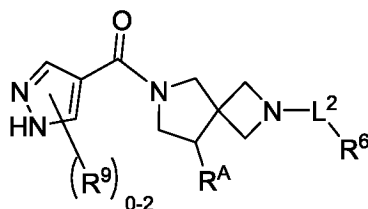
осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IVb:



IVb

5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A , L^2 , R^6 и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А-
10 продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В-продолжение.

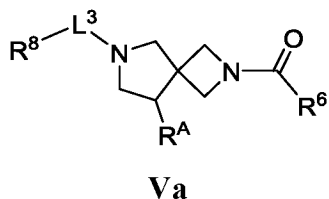
[00109] В некоторых вариантах осуществления соединении формулы I или IA представляет собой соединении формулы IVc:



IVc

15 или его фармацевтически приемлемую соль, где R^A , L^2 , R^6 и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа замещена одним R^9 , который представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы
20 В. В некоторых вариантах осуществления $-L^2-R^6$ является заместителем из Таблицы В-продолжение.

[00110] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы Va:

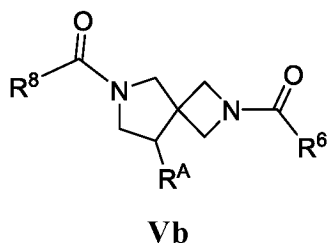


5 или его фармацевтически приемлемую соль, где R^A , R^6 , L^3 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А. В некоторых вариантах осуществления R^A является

10 заместителем из Таблицы А-продолжение. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С. В некоторых вариантах осуществления $-L^3-R^8$ является заместителем из Таблицы С-продолжение.

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I

15 или IA представляет собой соединение формулы Vb:

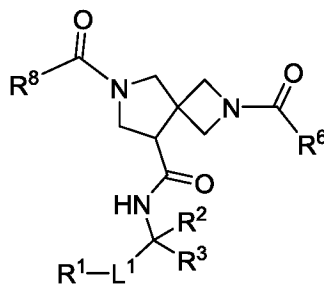


или его фармацевтически приемлемую соль, где R^A , R^6 , и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых

20 вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А. В некоторых вариантах осуществления R^A является заместителем из Таблицы А-продолжение.

[00112] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I

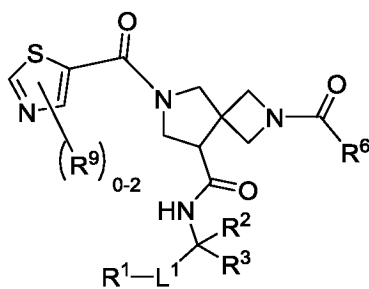
25 или IA представляет собой соединение формулы VIa:



VIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^2 является заместителем из Таблицы R^2 или Таблицы R^2 -продолжение. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$, где две группы R вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы), и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу.

15 [00113] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIb:

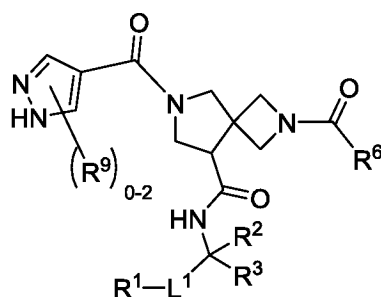


VIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-C(O)O-$, или $-NRC(O)-$. В

некоторых вариантах осуществления R^2 является заместителем из Таблицы R^2 или Таблицы R^2 -продолжение. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$, где две группы R вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы), и R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа не замещена посредством R^9 .

10 [00114] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIc:

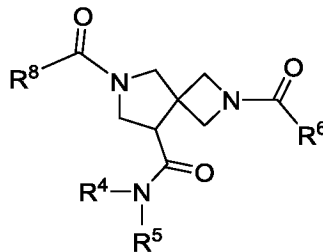


VIc

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , и R^9 , и
15 каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В
некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых
вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых
вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную
20 прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые
единицы L^1 независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-C(O)O-$ или $-NRC(O)-$. В
некоторых вариантах осуществления R^2 является заместителем из Таблицы R^2
или Таблицы R^2 -продолжение. В некоторых вариантах осуществления R^2
представляет собой $-C(O)NR_2$, где две группы R вместе с промежуточным
25 атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное
кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из
азота, кислорода и серы), и R^3 представляет собой водород. В некоторых
вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную
циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная
группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления

пиразолильная группа замещена одним R⁹, который представляет собой бензильную группу.

[00115] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIId:



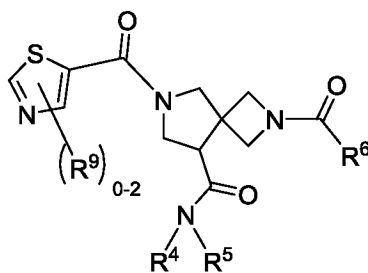
5

VIId

или его фармацевтически приемлемую соль, где R⁴, R⁵, R⁶ и R⁸, и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу.

10

[00116] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIe:



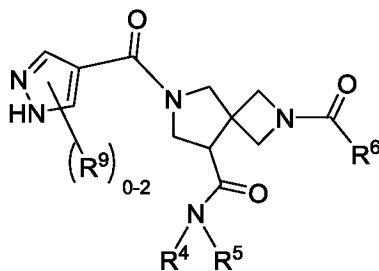
VIe

15

или его фармацевтически приемлемую соль, где R⁴, R⁵, R⁶, и R⁹ и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа не замещена посредством R⁹.

20

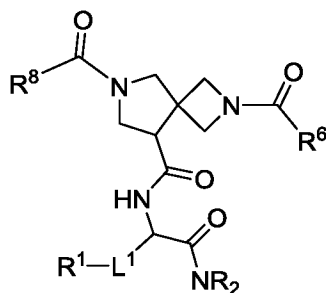
[00117] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIIf:



VI f

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^4 , R^5 , R^6 , и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа замещена одним экземпляром R^9 , который представляет собой бензильную группу.

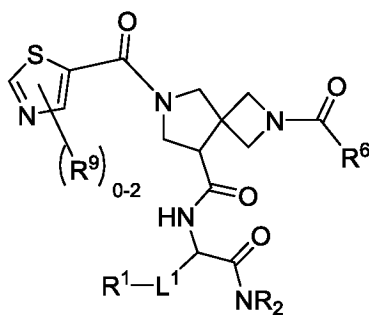
10 [00118] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIIa:



VII a

15 или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^2 , R^6 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-C(O)O-$ или $-NRC(O)-$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу.

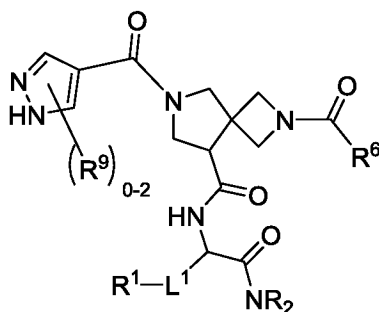
20 [00119] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIIb:



VIIIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^2 , R^6 и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-C(O)O-$ или $-NRC(O)-$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа не замещена посредством R^9 .

[00120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIIIc:

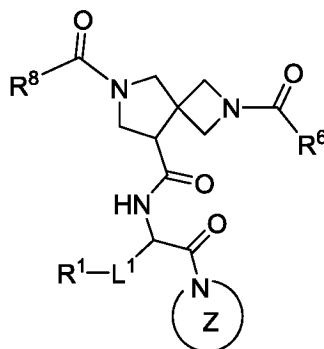


VIIIc

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^2 , R^6 и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-C(O)O-$ или $-NRC(O)-$. В

некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа замещена одним экземпляром R^9 , который представляет собой бензильную группу.

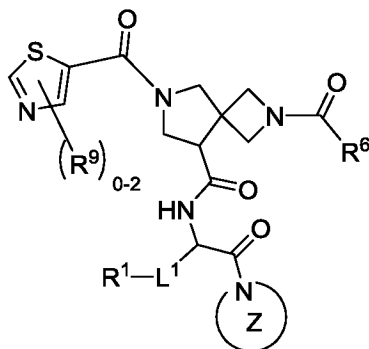
[00121] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIIIa:



VIIIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^6 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R, как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -C(O)O-, или -NRC(O)-. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

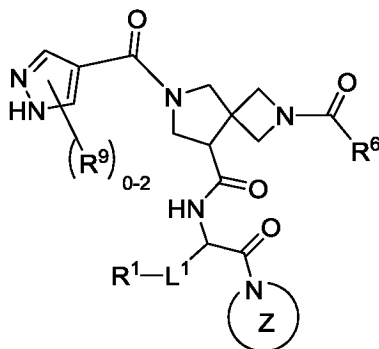
[00122] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы VIIIb:



VIIIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R , как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-C(O)O-$ или $-NRC(O)-$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, аспиро[3.3]гептанила и диаспиро[3.3]гептанила.

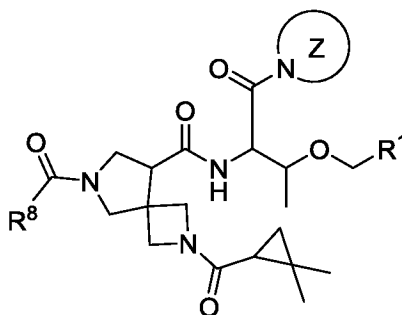
[00123] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или **IA** представляет собой соединение формулы **VIIIc**:



VIIIc

или его фармацевтически приемлемую соль, где L^1 , R^1 , R^6 и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R , как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную C_{1-4} алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-C(O)O-$ или $-NRC(O)-$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа замещена одним экземпляром R^9 , который представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, аспиро[3.3]гептанила и диаспиро[3.3]гептанила.

[00124] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IXa:

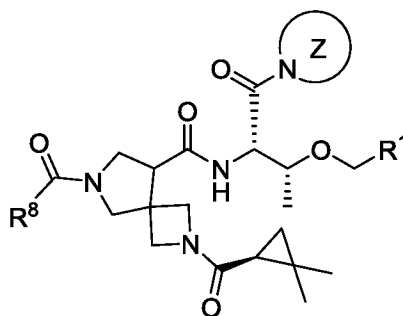


IXa

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R , как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно

замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

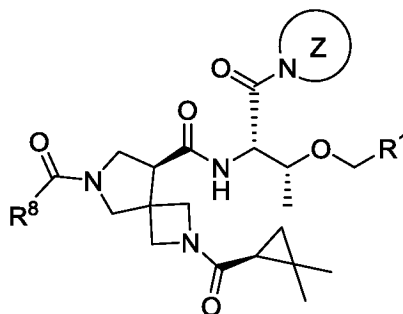
5 [00125] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IXa*:



IXa*

10 или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹ и R⁸, и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R, как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно
15 замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

[00126] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IXa**:

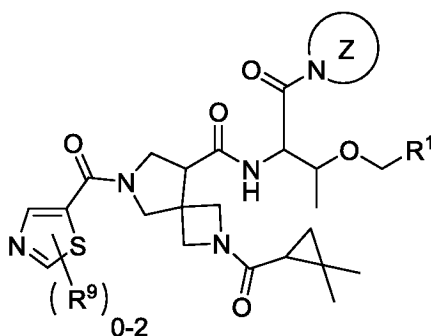


IXa**

20 или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹ и R⁸, и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический

фрагмент *Z* представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп *R*, как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления *R*¹ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления *R*¹ представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления *Z* представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

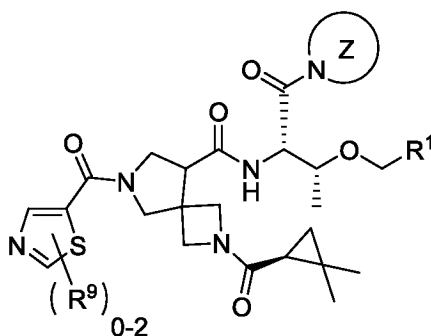
[00127] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или **IA** представляет собой соединение формулы **IXb**:



IXb

или его фармацевтически приемлемую соль, где *R*¹ и *R*⁹, и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент *Z* представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп *R*, как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления *R*¹ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления *R*¹ представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа не замещена посредством *R*⁹. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа замещена одним экземпляром *R*⁹, который представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления *Z* представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

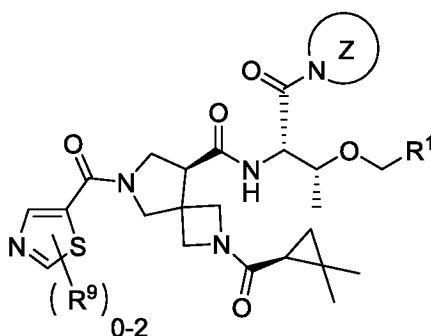
[00128] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** или **IA** представляет собой соединение формулы **IXb***:



IXb*

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹ и R⁹, и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R, как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа не замещена посредством R⁹. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа замещена одним экземпляром R⁹, который представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, аза Spiro[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

[00129] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IXb**:

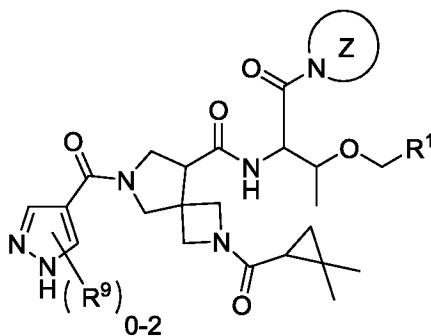


IXb**

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹ и R⁹, и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R, как определено и описано в настоящей

заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления тиазолильная группа замещена одним экземпляром R^9 , который представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

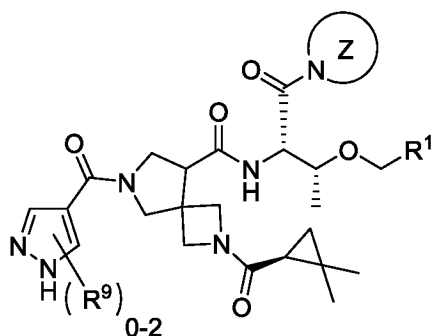
10 [00130] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IXc:



IXc

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 и R^9 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R , как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа замещена одним экземпляром R^9 , который представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

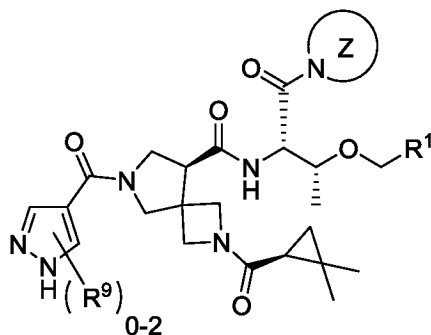
25 [00131] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IXc*:



IXc*

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹ и R⁹, и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R, как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа не замещена посредством R⁹. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа замещена одним экземпляром R⁹, который представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азапиро[3.3]гептанила и диазапиро[3.3]гептанила.

[00132] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы IXc**:

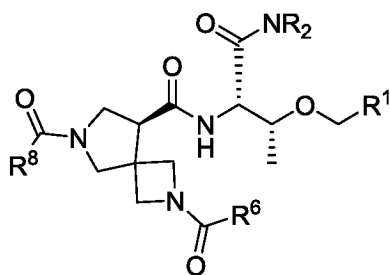


IXc**

или его фармацевтически приемлемую соль, где R¹ и R⁹, и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке, и циклический фрагмент Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, образованную из двух групп R, как определено и описано в настоящей

заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа не замещена посредством R^9 . В некоторых вариантах осуществления пиразолильная группа замещена одним экземпляром R^9 , который представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

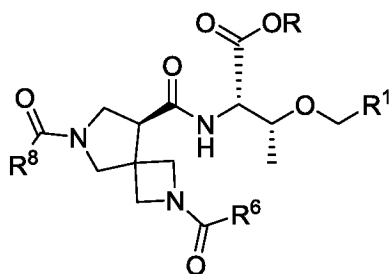
10 [00133] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы Xa:



Xa

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^6 , и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу.

20 [00134] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы Xb:



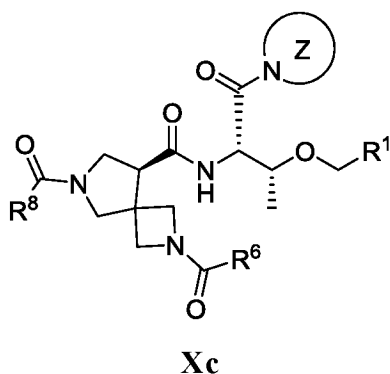
Xb

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^6 , и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых

25

вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу.

5 [00135] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или IA представляет собой соединение формулы Xc:

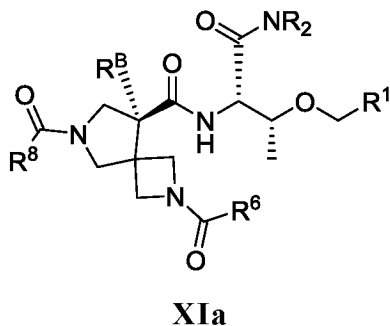


Xc

10 или его фармацевтически приемлемую соль, где Z, R^1 , R^6 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z

15 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

[00136] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IA представляет собой соединение формулы XIa:

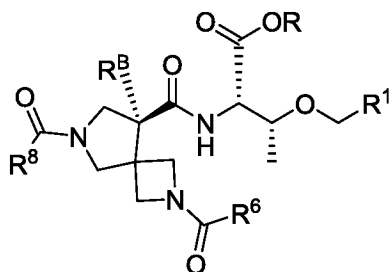


XIa

20 или его фармацевтически приемлемую соль, где R^B , R^1 , R^6 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах

осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу.

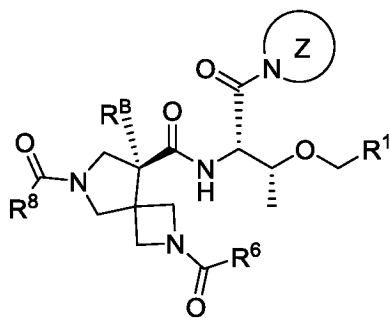
5 [00137] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **IA** представляет собой соединение формулы **XIb**:



XIb

10 или его фармацевтически приемлемую соль, где R^B , R^1 , R^6 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу.

15 [00138] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **IA** представляет собой соединение формулы **XIc**:



XIc

20 или его фармацевтически приемлемую соль, где Z , R^B , R^1 , R^6 и R^8 , и каждая из их составляющих групп определена и описана в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную циклопропильную группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную циклическую группу,

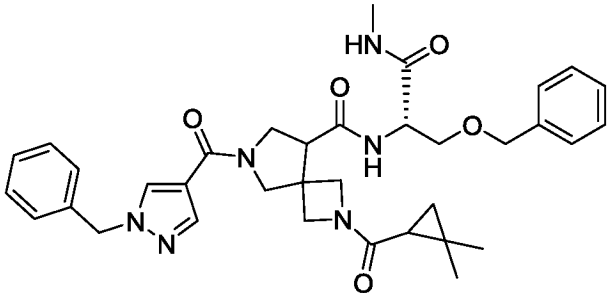
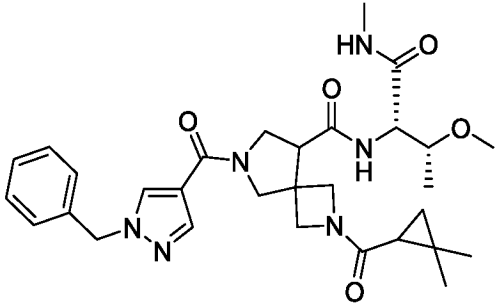
выбранную из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азаспиро[3.3]гептанила и диазаспиро[3.3]гептанила.

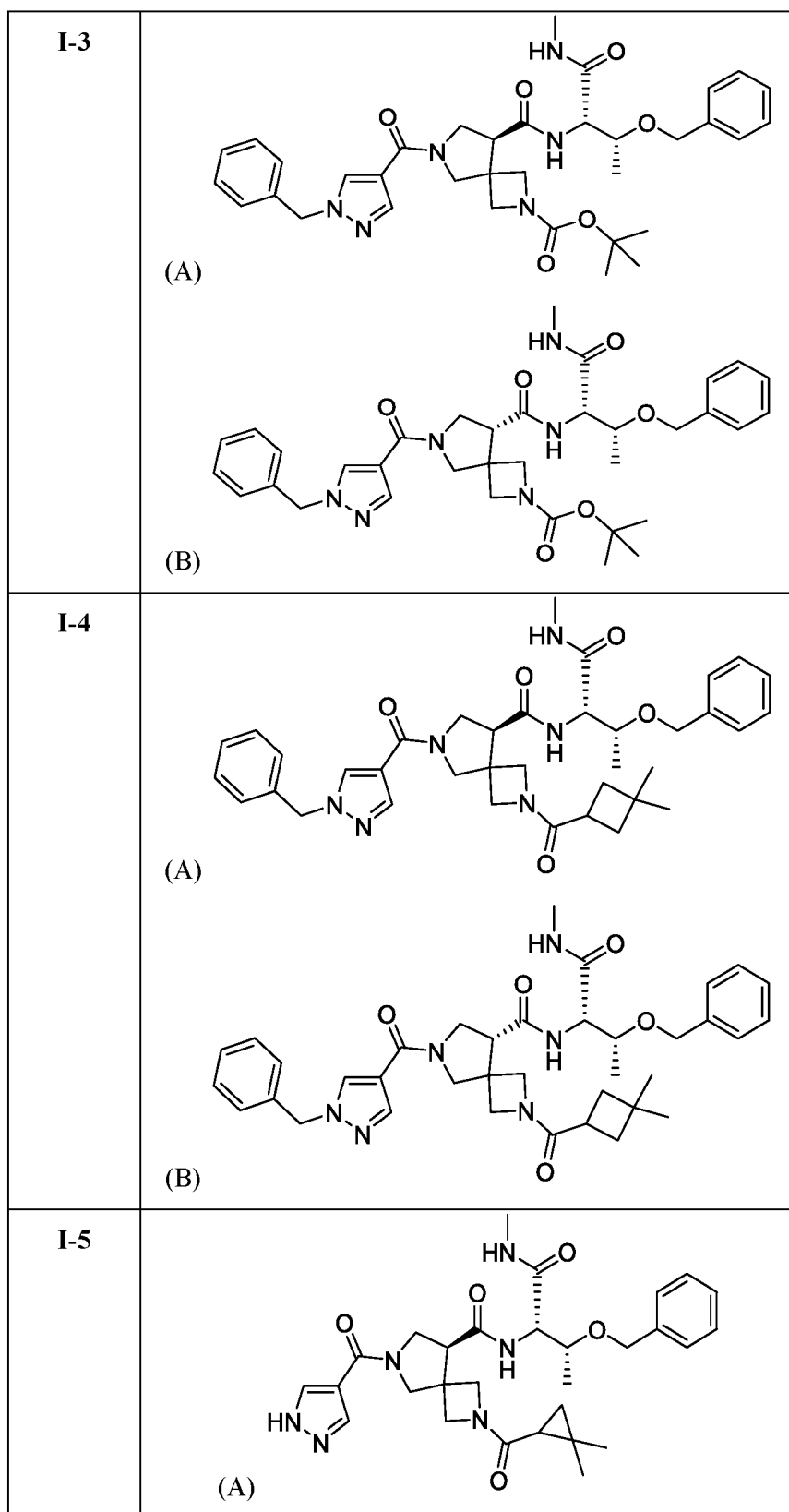
5 [00139] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере атом водорода соединения представляет собой атом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна C₁-C₆ алифатическая группа соединения замещена по меньшей мере одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна C₁-C₆ алкильная группа соединения замещена по меньшей мере одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна C₁-C₆ алкиленовая группа соединения замещена по меньшей мере одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна двухвалентная группа C₁₋₆ углеводородной цепи соединения замещена по меньшей мере одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой -CD₃. В некоторых вариантах осуществления R² замещен одним или несколькими атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления R¹ замещен одним или несколькими атомами дейтерия.

[00140] Примерные соединения в соответствии с настоящим изобретением представлены в Таблице 1 ниже.

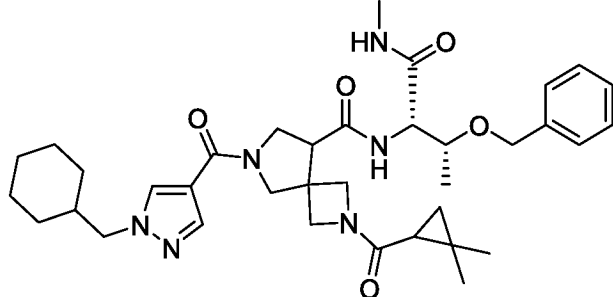
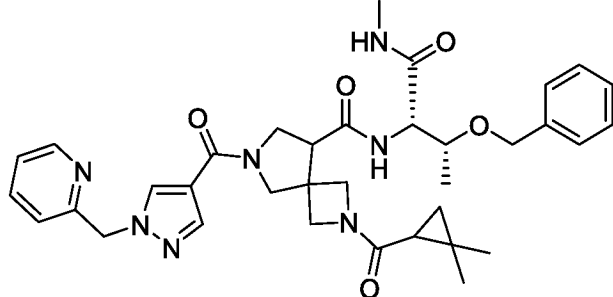
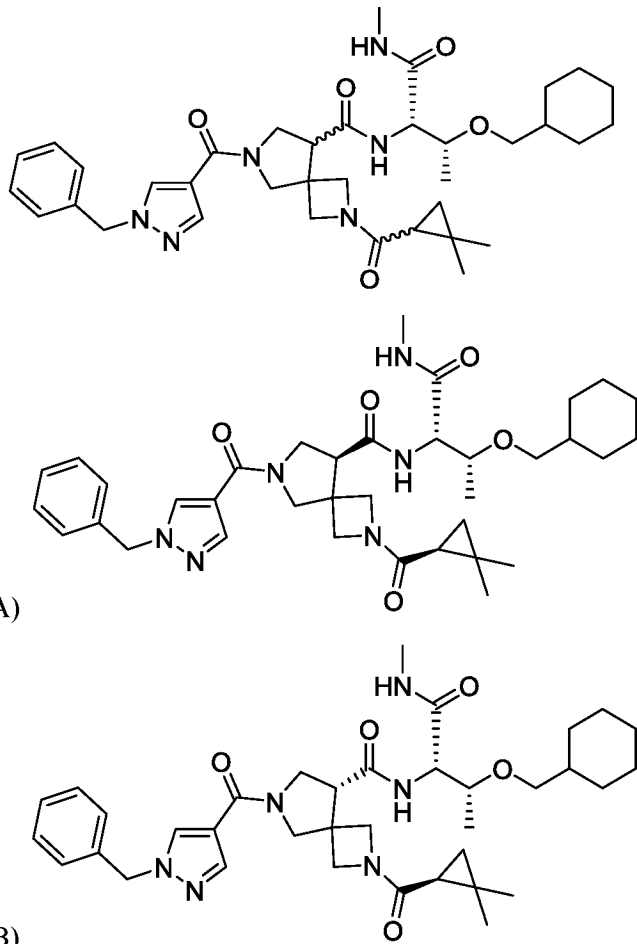
Таблица 1. Примерные соединения

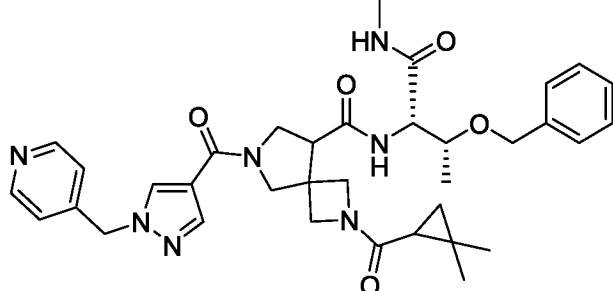
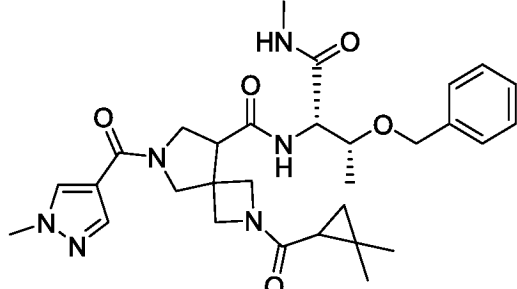
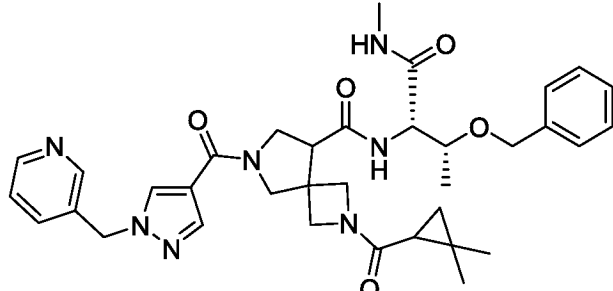
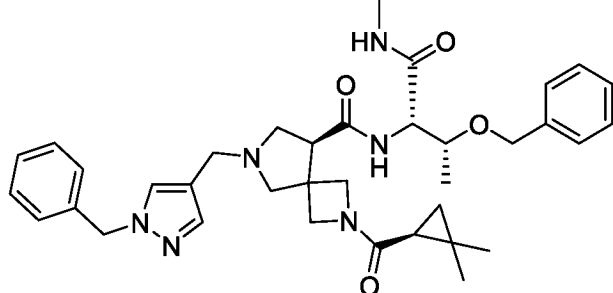
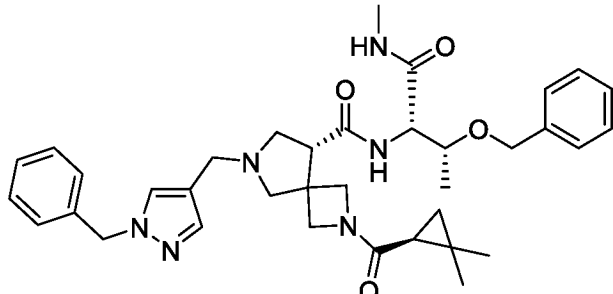
20

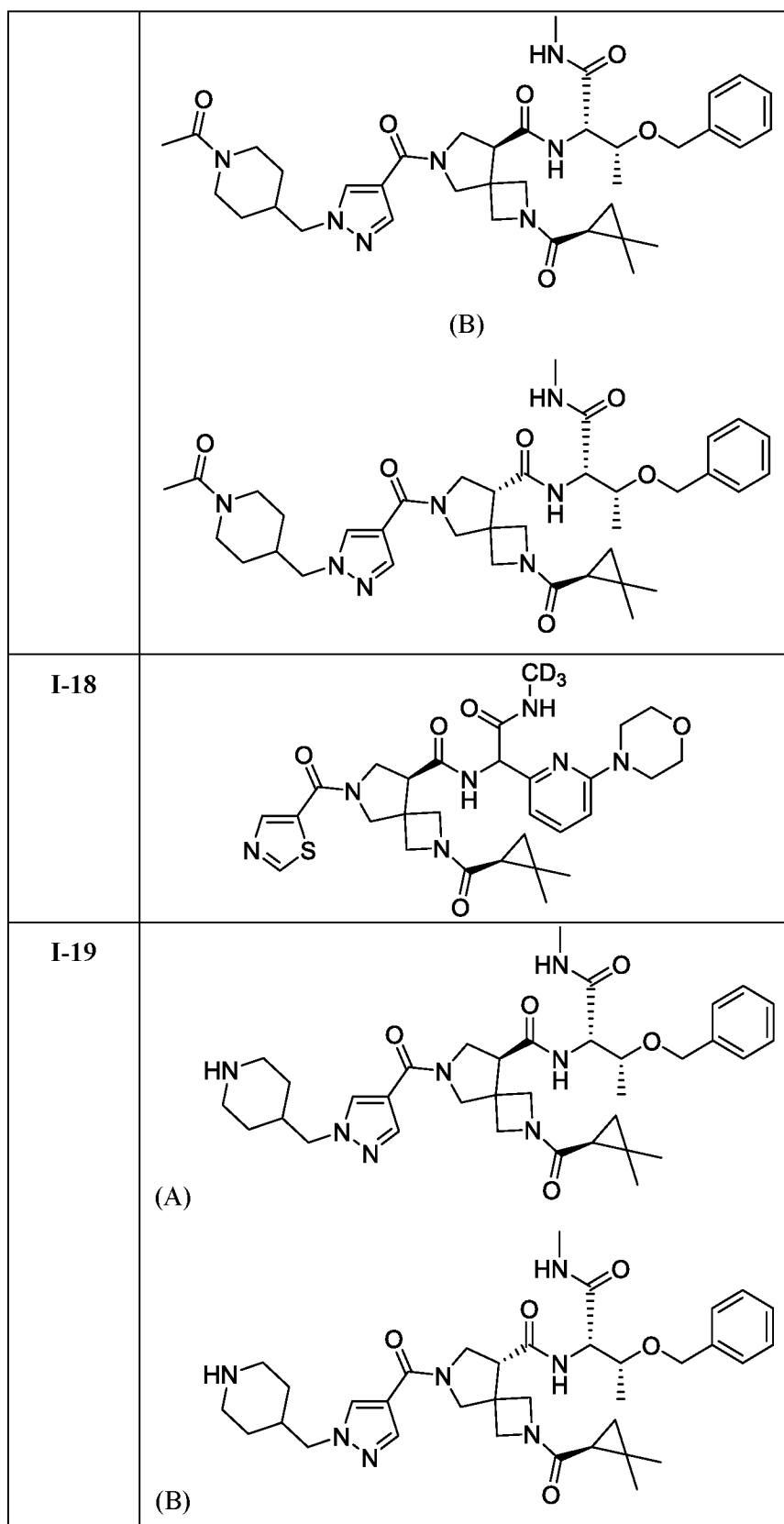
№ соед.	Структура
I-1	
I-2	

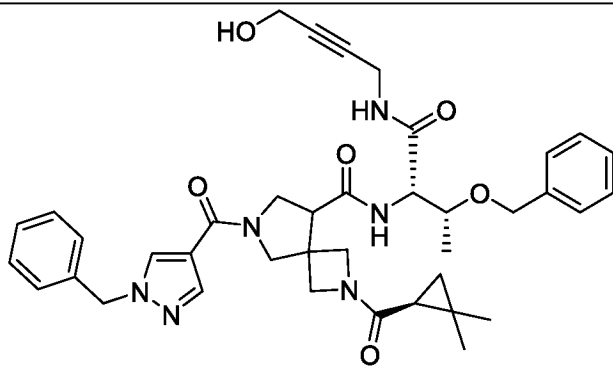
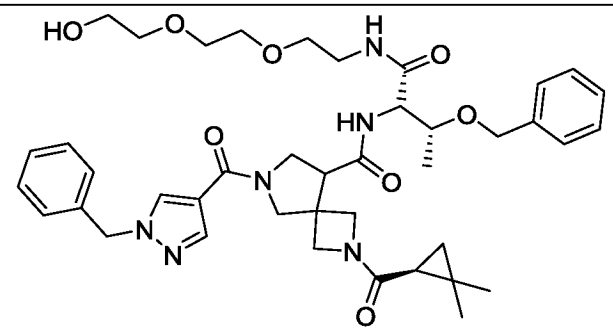
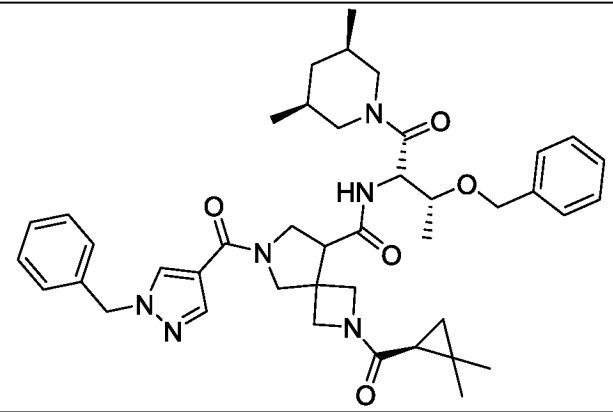
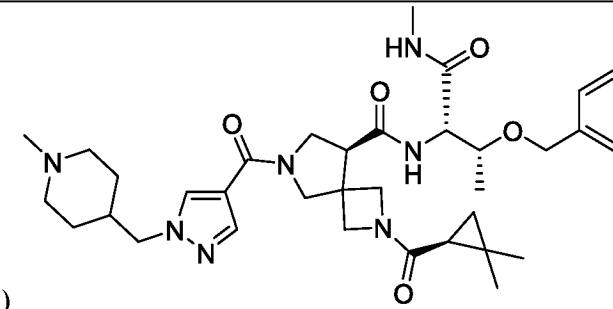
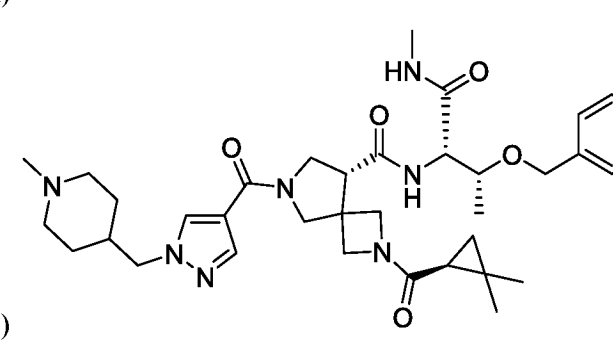


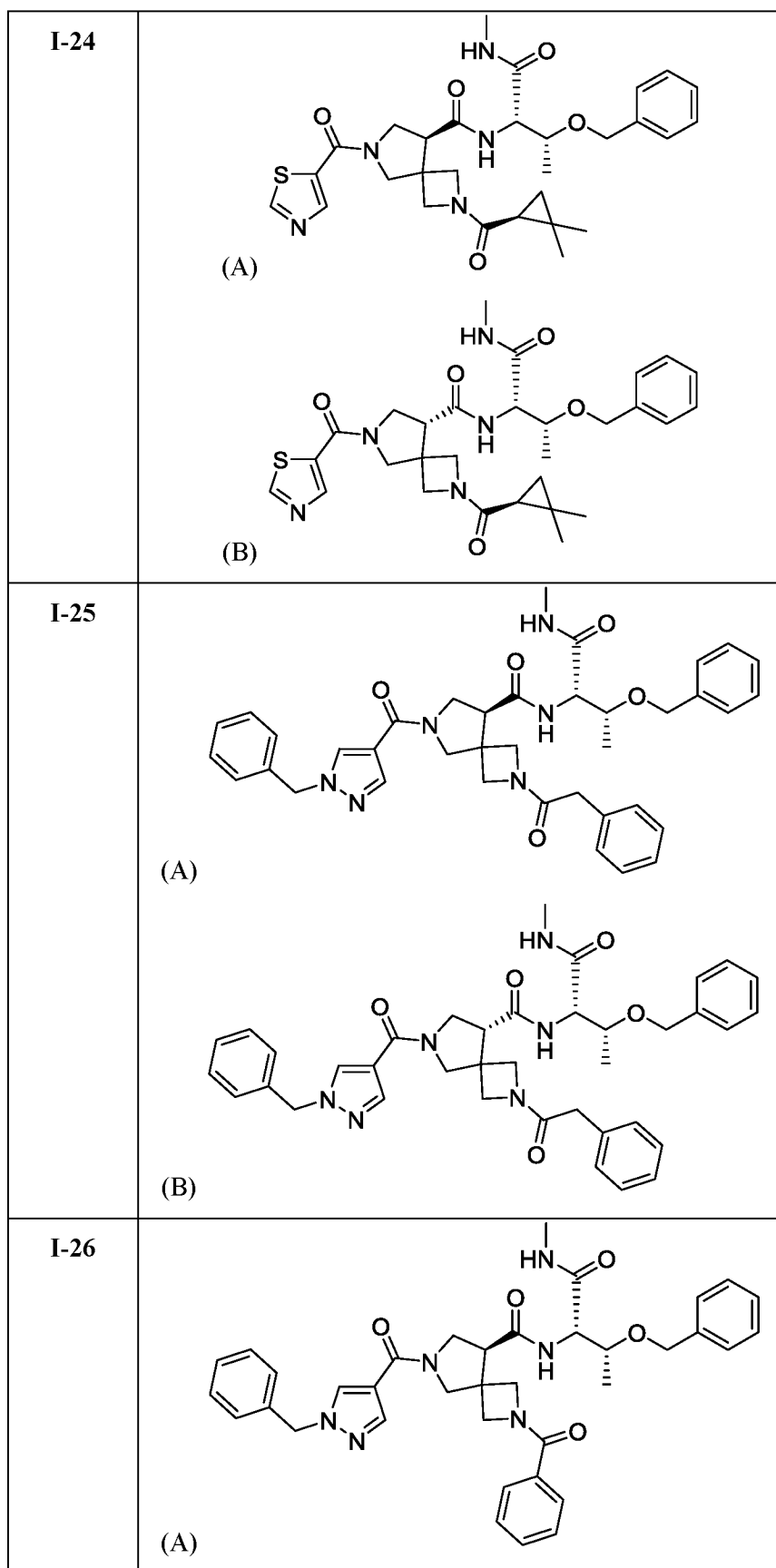
	<p>(B)</p> <p>Chemical structure (B) shows a bicyclic core (1,4-diazepane-2,7-dione) substituted with a benzimidazole ring, a tert-butyl group, and a benzyl group. The benzyl group is attached to the nitrogen of the benzimidazole ring. The tert-butyl group is attached to the nitrogen of the bicyclic core. The benzyl group is attached to the nitrogen of the benzimidazole ring.</p>
I-6	<p>Chemical structure I-6 shows a bicyclic core (1,4-diazepane-2,7-dione) substituted with a benzimidazole ring, a tert-butyl group, and a 4-cyanophenyl group. The 4-cyanophenyl group is attached to the nitrogen of the benzimidazole ring. The tert-butyl group is attached to the nitrogen of the bicyclic core.</p>
I-7	<p>Chemical structure I-7 shows a bicyclic core (1,4-diazepane-2,7-dione) substituted with a benzimidazole ring, a tert-butyl group, and a benzyl group. The benzyl group is attached to the nitrogen of the benzimidazole ring. The tert-butyl group is attached to the nitrogen of the bicyclic core.</p>
I-8	<p>(A)</p> <p>Chemical structure (A) shows a bicyclic core (1,4-diazepane-2,7-dione) substituted with a benzimidazole ring, a cyclopropyl group, and a benzyl group. The cyclopropyl group is attached to the nitrogen of the bicyclic core. The benzyl group is attached to the nitrogen of the benzimidazole ring.</p> <p>(B)</p> <p>Chemical structure (B) shows a bicyclic core (1,4-diazepane-2,7-dione) substituted with a benzimidazole ring, a cyclopropyl group, and a benzyl group. The cyclopropyl group is attached to the nitrogen of the bicyclic core. The benzyl group is attached to the nitrogen of the benzimidazole ring.</p>
I-9	<p>Chemical structure I-9 shows a bicyclic core (1,4-diazepane-2,7-dione) substituted with a benzimidazole ring, a tert-butyl group, and a benzyl group. The benzyl group is attached to the nitrogen of the benzimidazole ring. The tert-butyl group is attached to the nitrogen of the bicyclic core.</p>

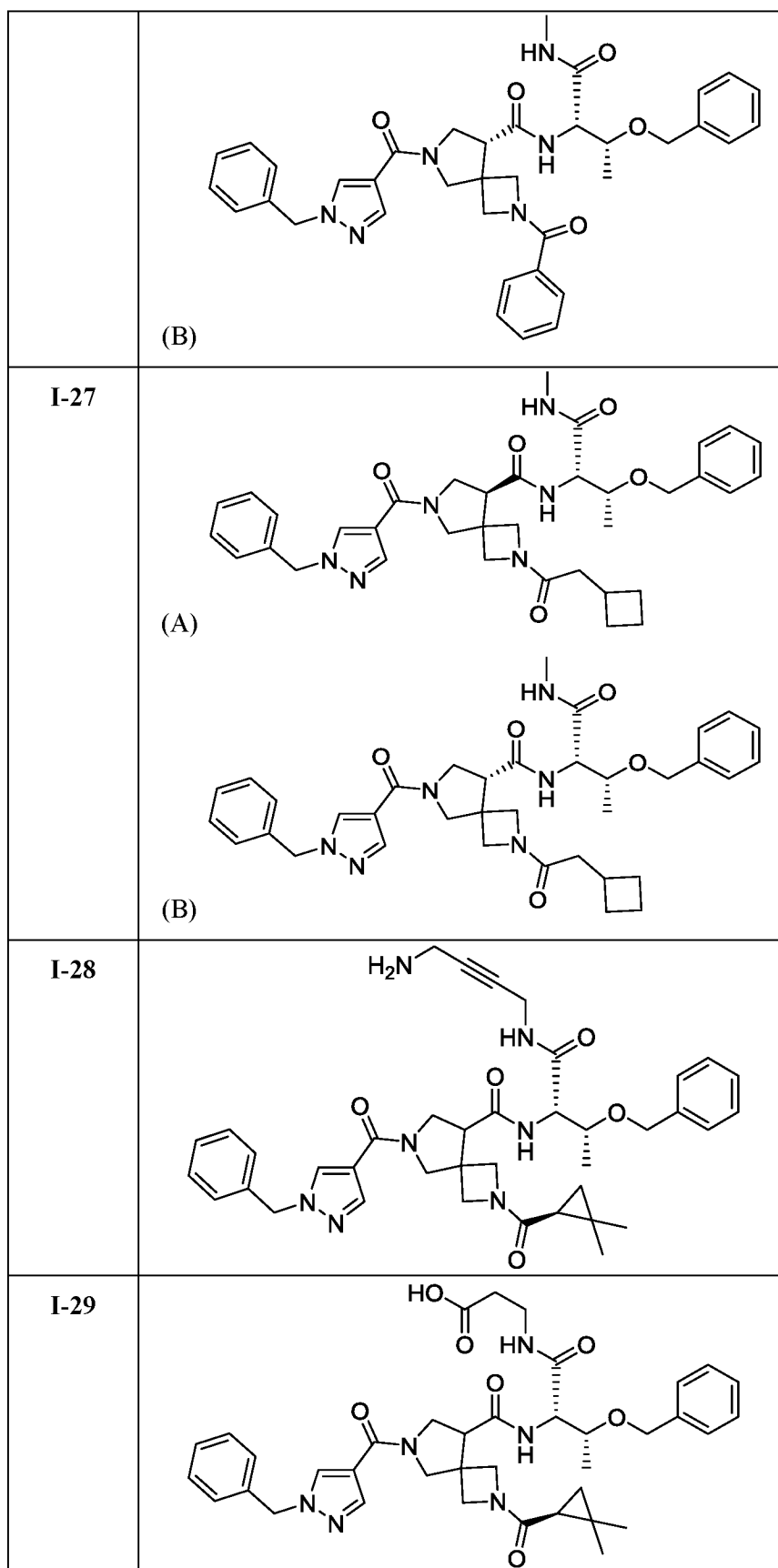
I-10	
I-11	
I-12	<p data-bbox="821 817 917 846">Mixture</p>  <p data-bbox="534 1451 574 1480">(A)</p> <p data-bbox="534 1780 574 1809">(B)</p>

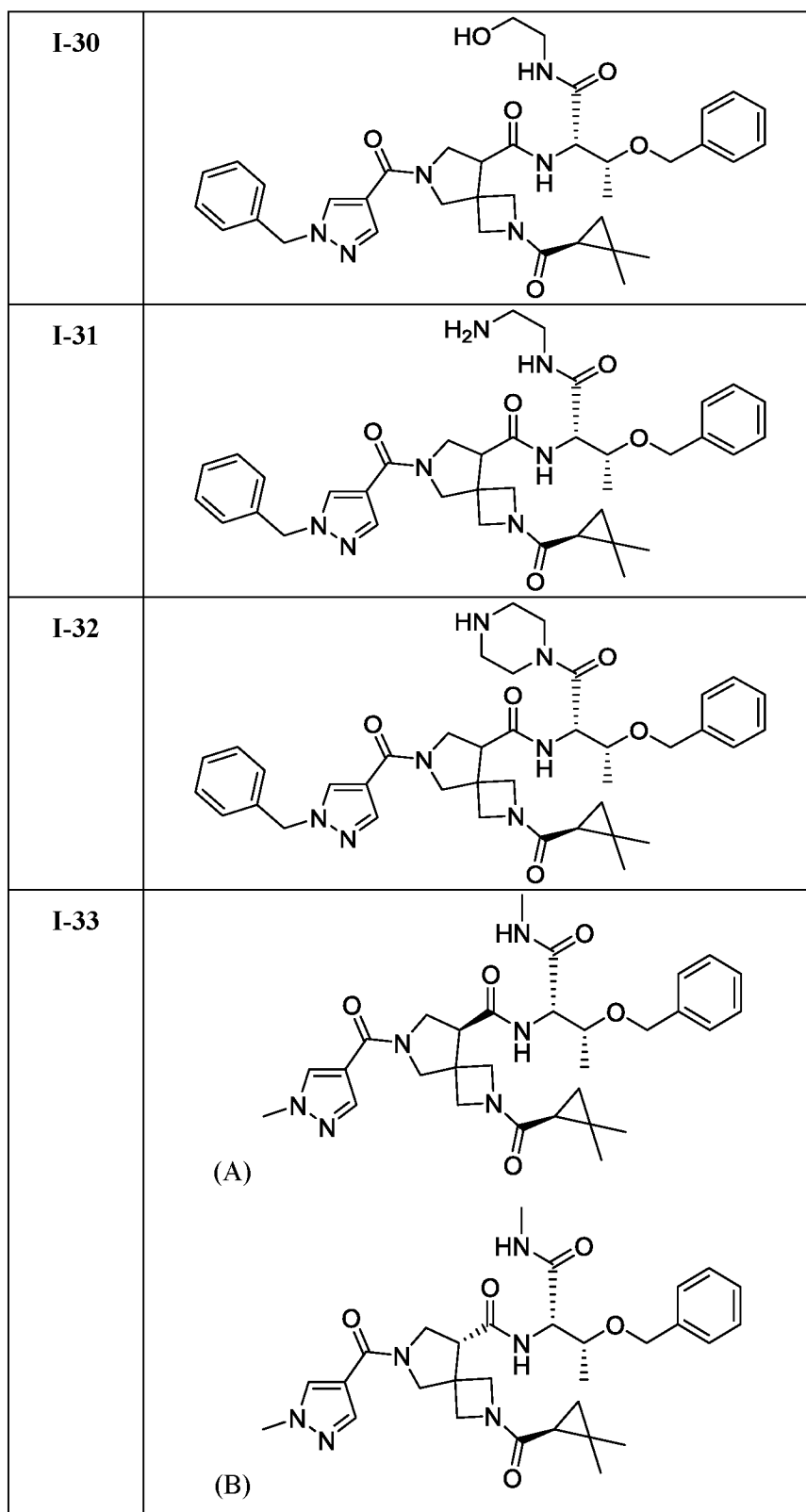
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	<p>(A) </p> <p>(B) </p>
I-17	(A)

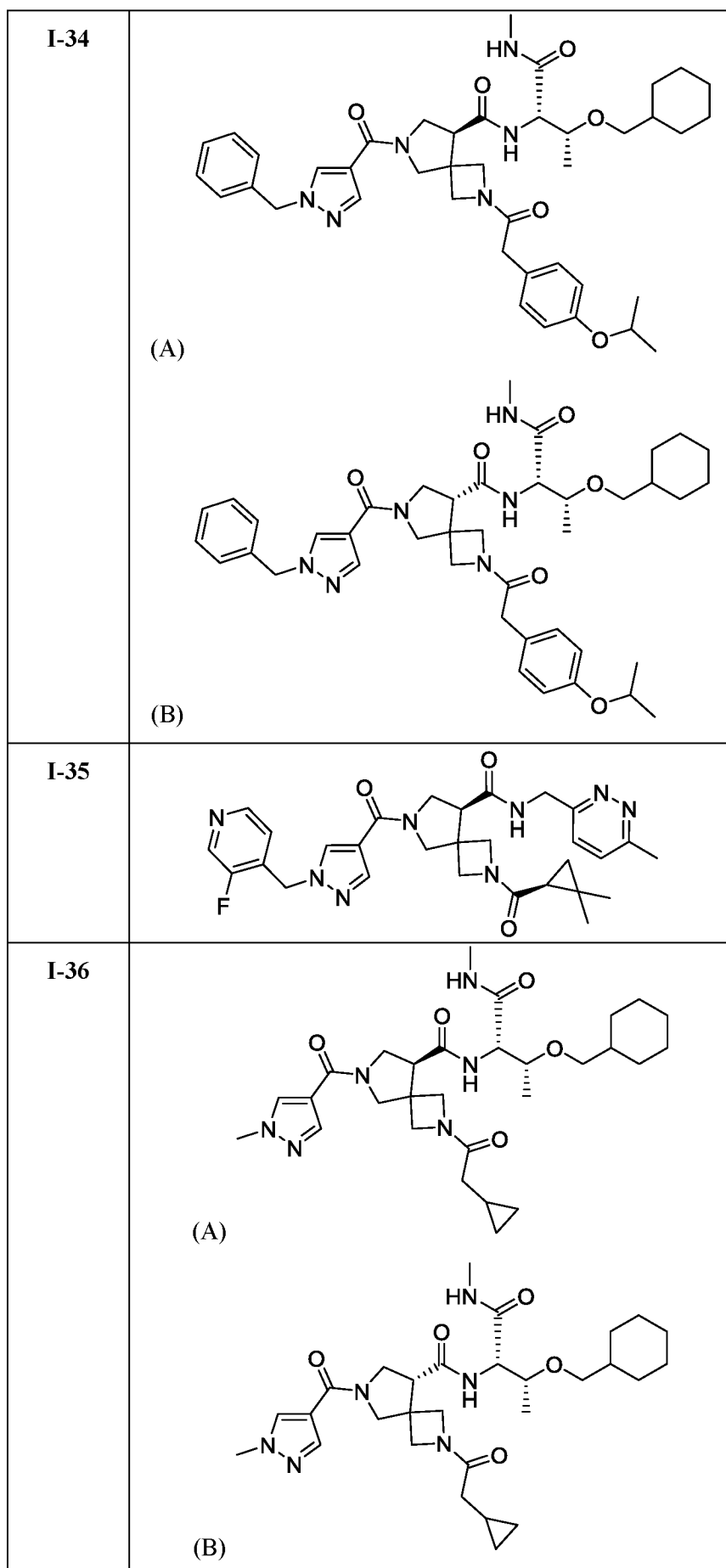


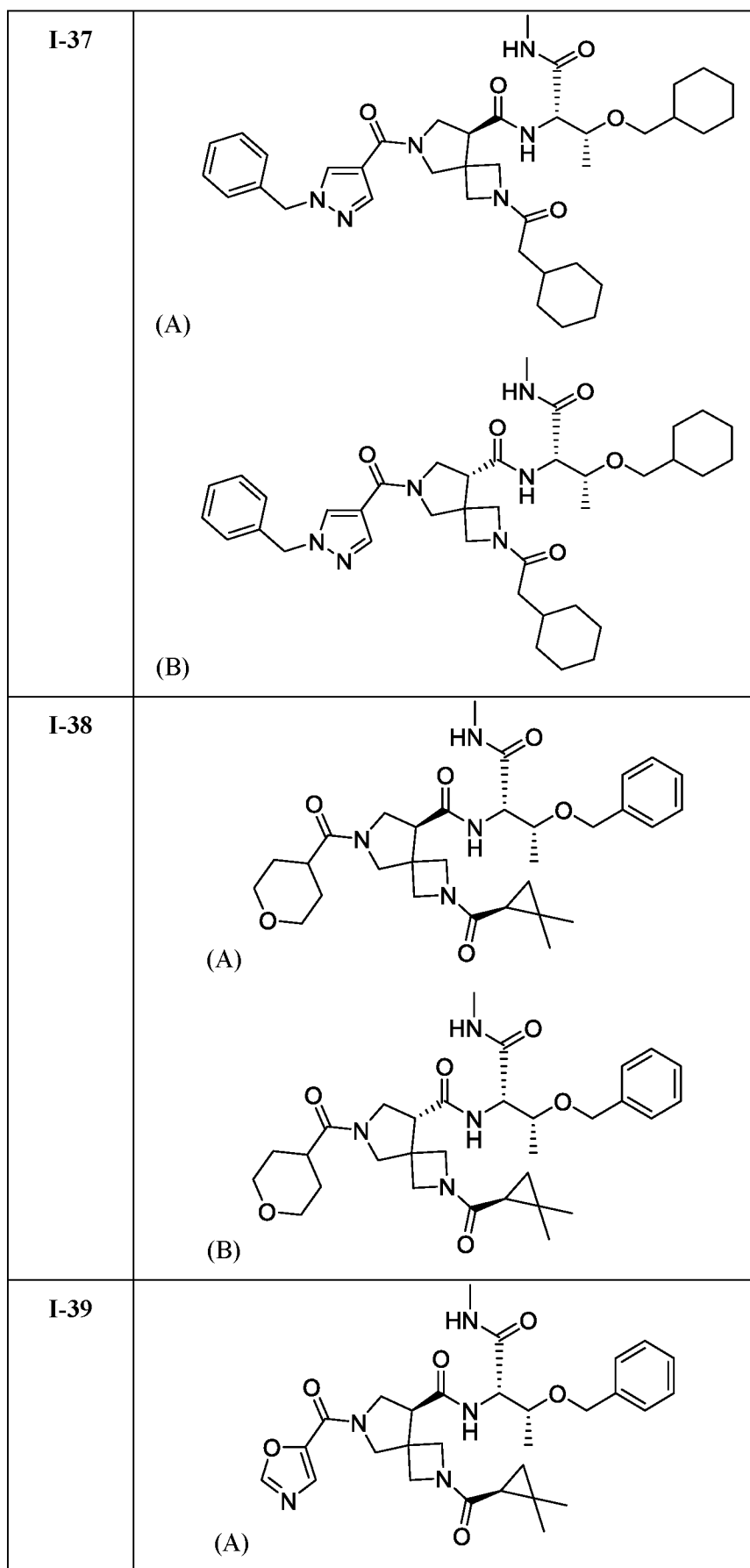
<p>I-20</p>	
<p>I-21</p>	
<p>I-22</p>	
<p>I-23</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 

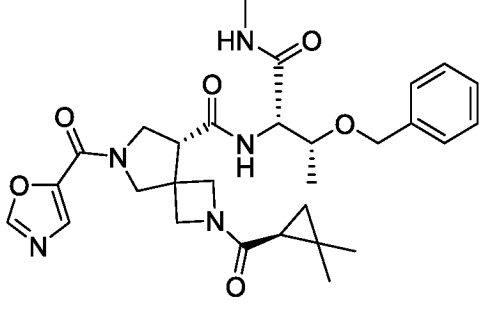
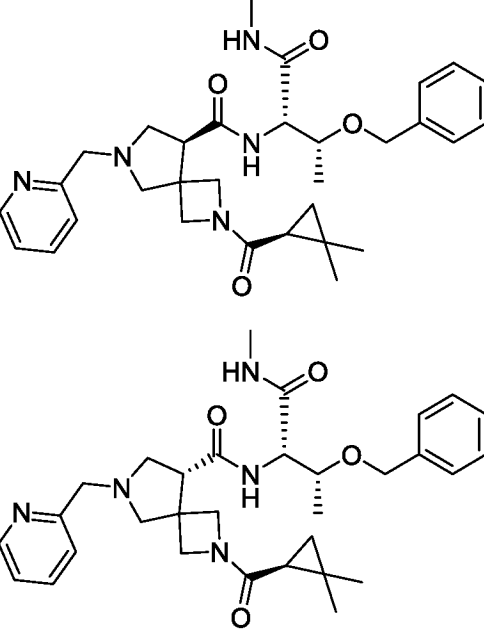
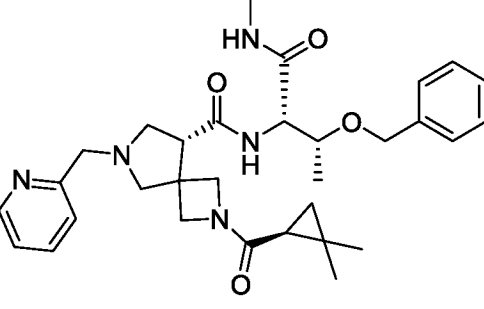
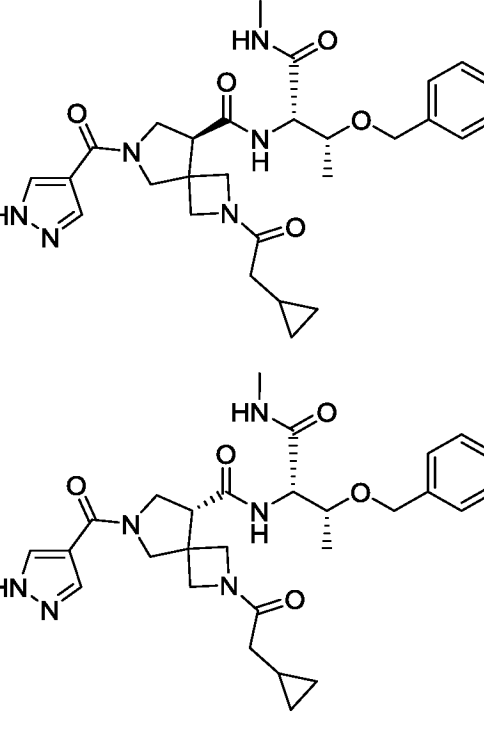
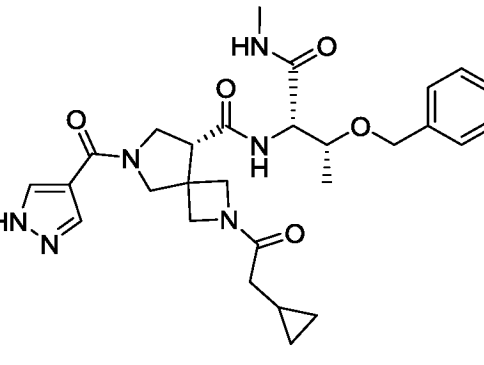


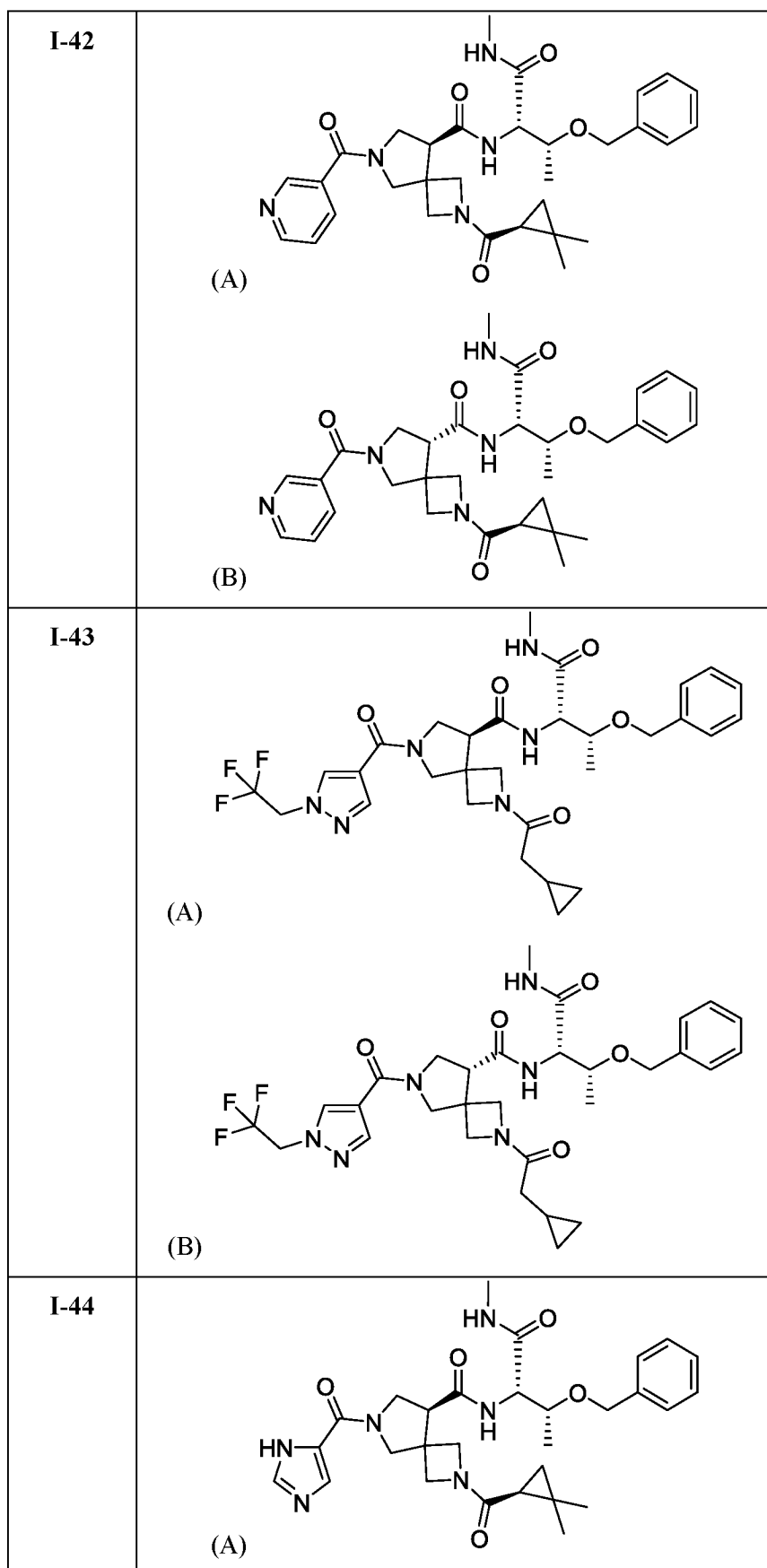


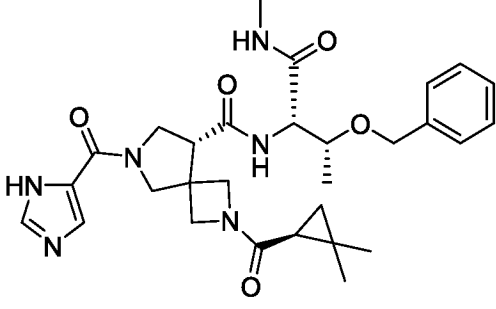
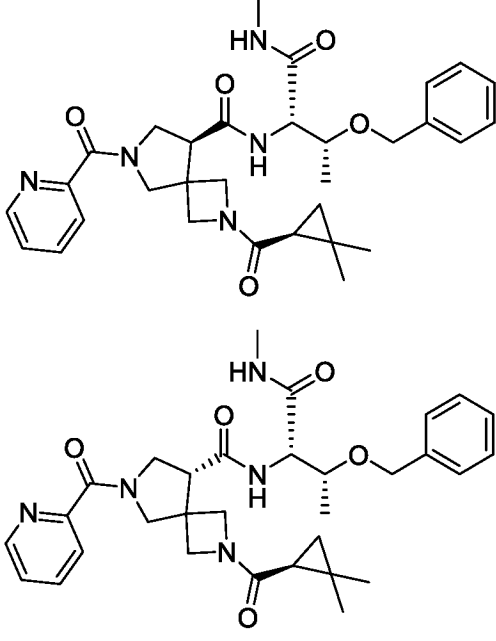
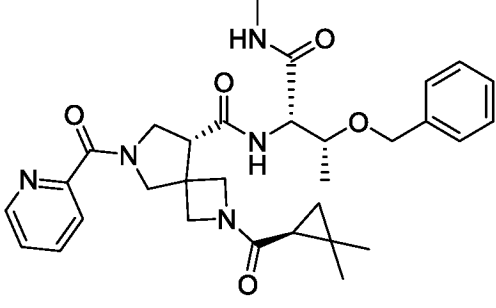
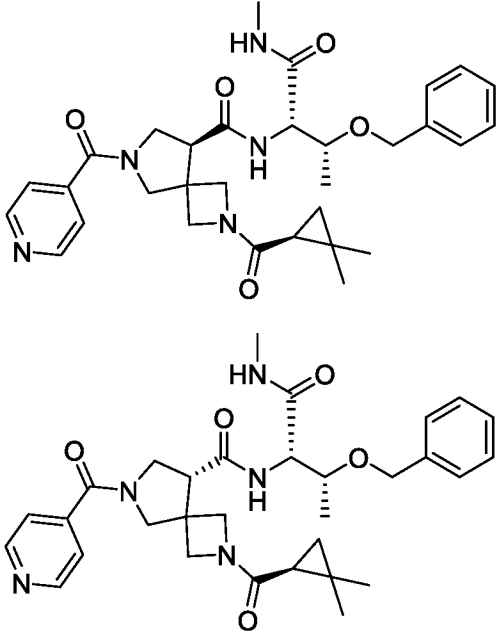
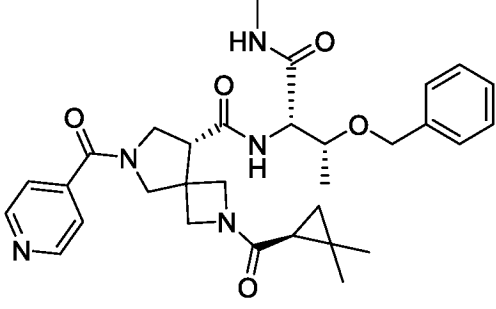


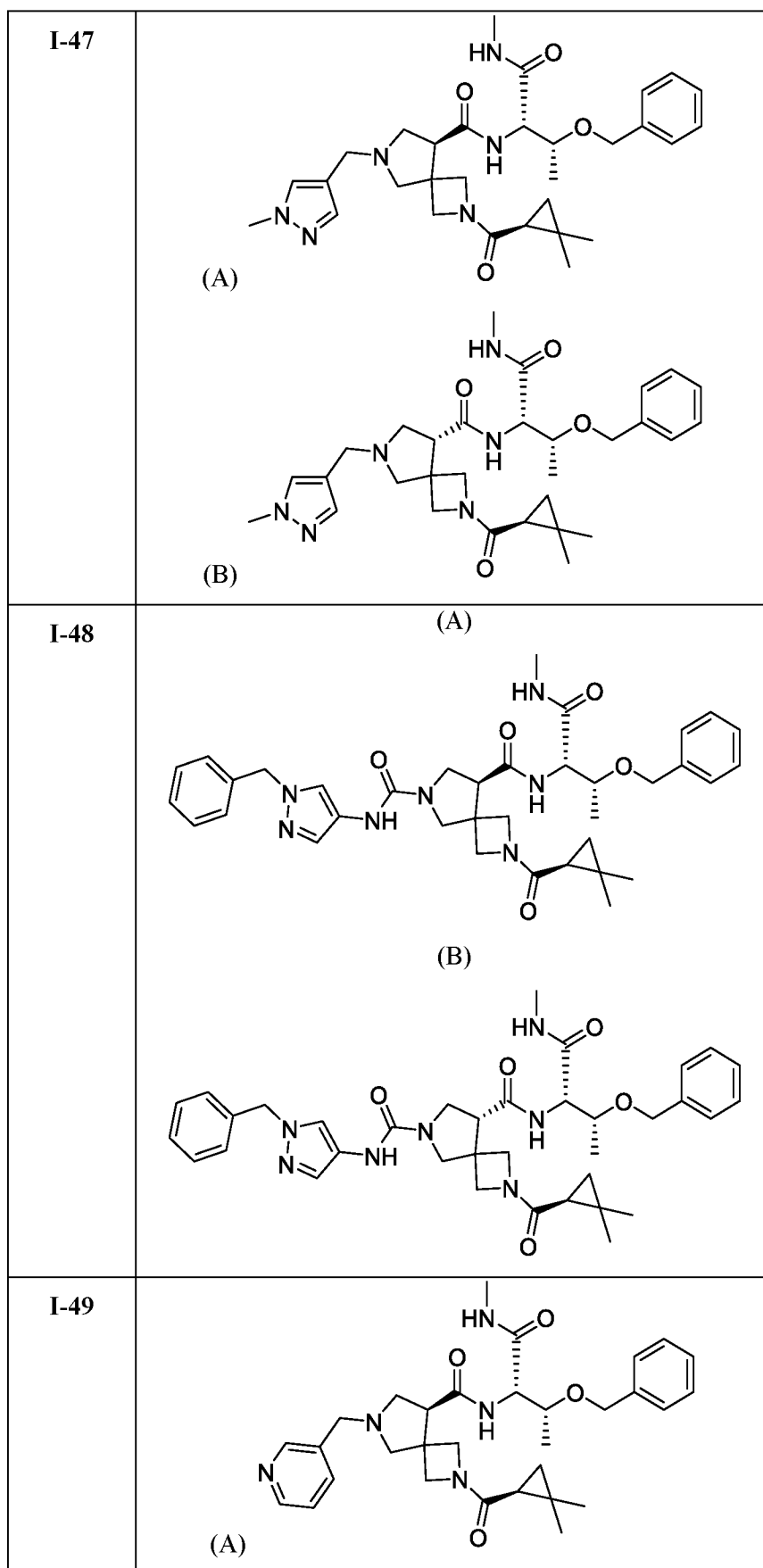


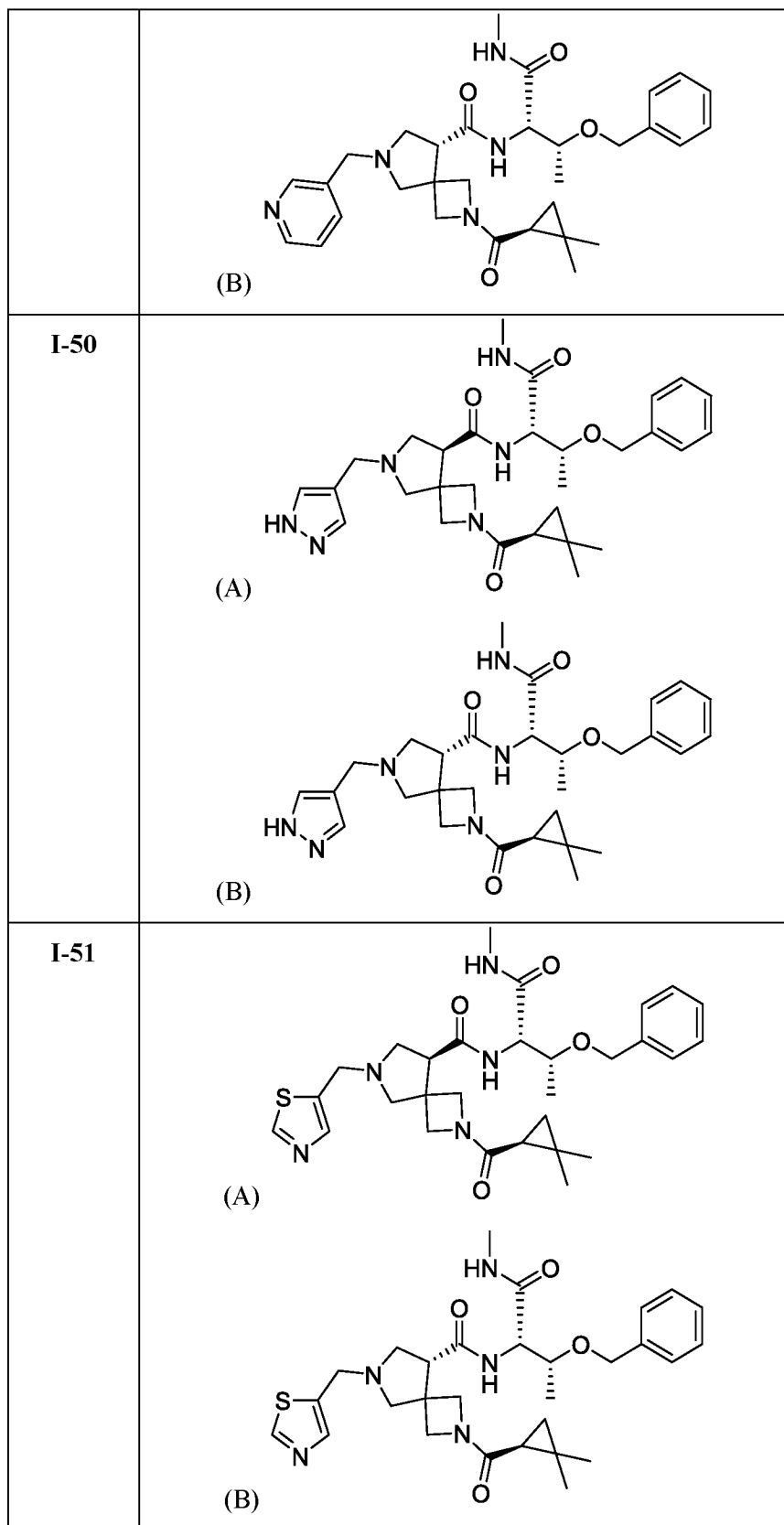


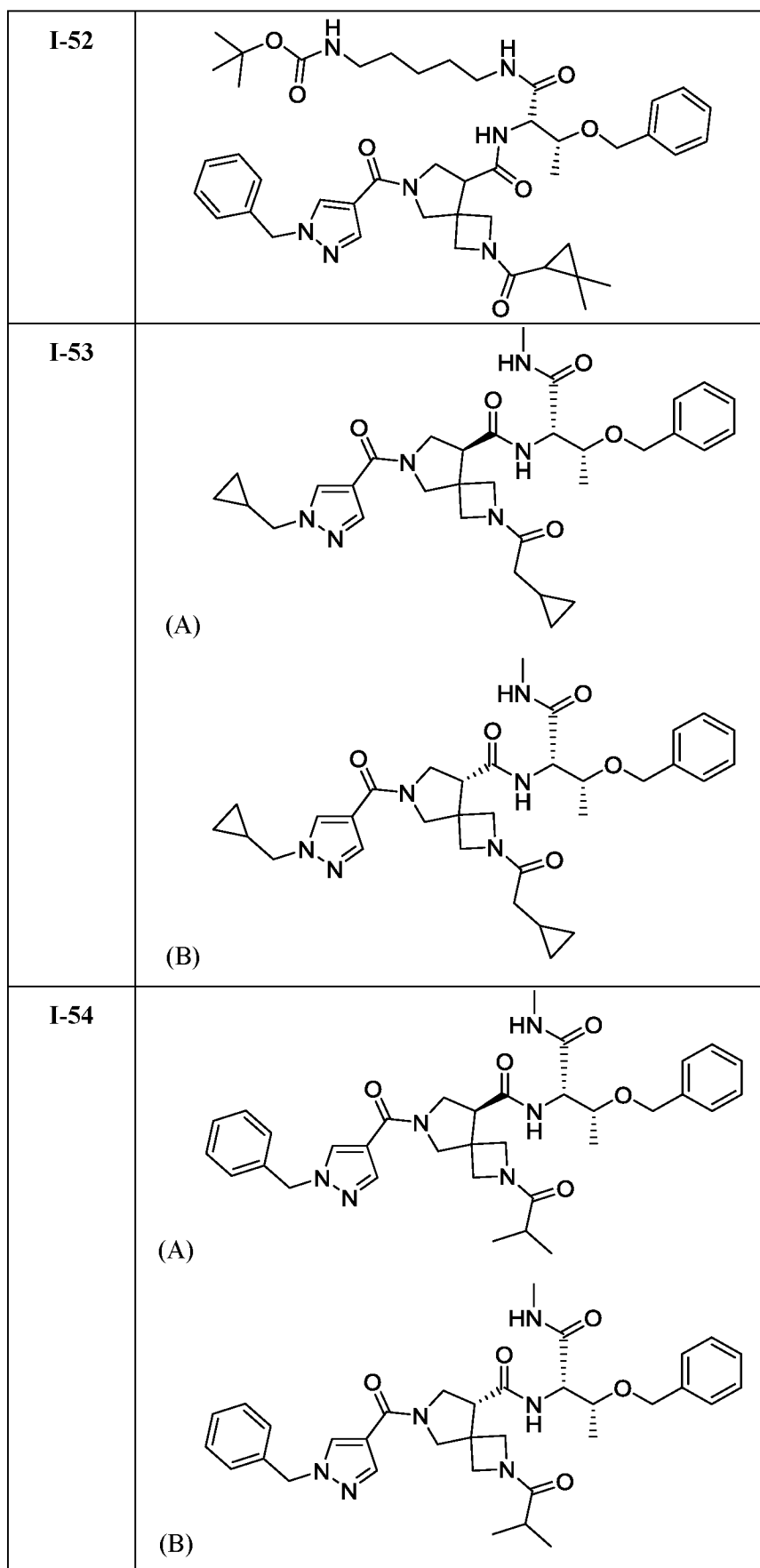
	 <p>(B)</p> <p>Detailed description: This chemical structure, labeled (B), features a bicyclic core consisting of a piperidine ring fused to a pyrrolidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a 1,2,4-oxazol-5-ylmethyl group. The pyrrolidine nitrogen is substituted with a 1,1-dimethylcyclopropylmethyl group. The 2-position of the piperidine ring is substituted with a 2-((benzyloxy)methyl)acetamido group. The 4-position of the piperidine ring is substituted with a methyl group. Stereochemistry is indicated with a dashed bond to the methyl group at C4 and a solid wedge to the amide group at C2.</p>
<p>I-40</p>	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p> <p>Detailed description: This section contains two chemical structures, (A) and (B), for compound I-40. Both structures share the same bicyclic core as structure (B) in the first row. Structure (A) has a 2-pyridylmethyl group attached to the piperidine nitrogen. Structure (B) has a 1,2,4-oxazol-5-ylmethyl group attached to the piperidine nitrogen. Both structures have a 1,1-dimethylcyclopropylmethyl group on the pyrrolidine nitrogen and a 2-((benzyloxy)methyl)acetamido group on the piperidine ring. Stereochemistry is indicated with a dashed bond to the methyl group at C4 and a solid wedge to the amide group at C2.</p>
<p>I-41</p>	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p> <p>Detailed description: This section contains two chemical structures, (A) and (B), for compound I-41. Both structures share the same bicyclic core as structure (B) in the first row. Structure (A) has a 4-imidazolylmethyl group attached to the piperidine nitrogen. Structure (B) has a 1,2,4-oxazol-5-ylmethyl group attached to the piperidine nitrogen. Both structures have a 1,1-dimethylcyclopropylmethyl group on the pyrrolidine nitrogen and a 2-((benzyloxy)methyl)acetamido group on the piperidine ring. Stereochemistry is indicated with a dashed bond to the methyl group at C4 and a solid wedge to the amide group at C2.</p>

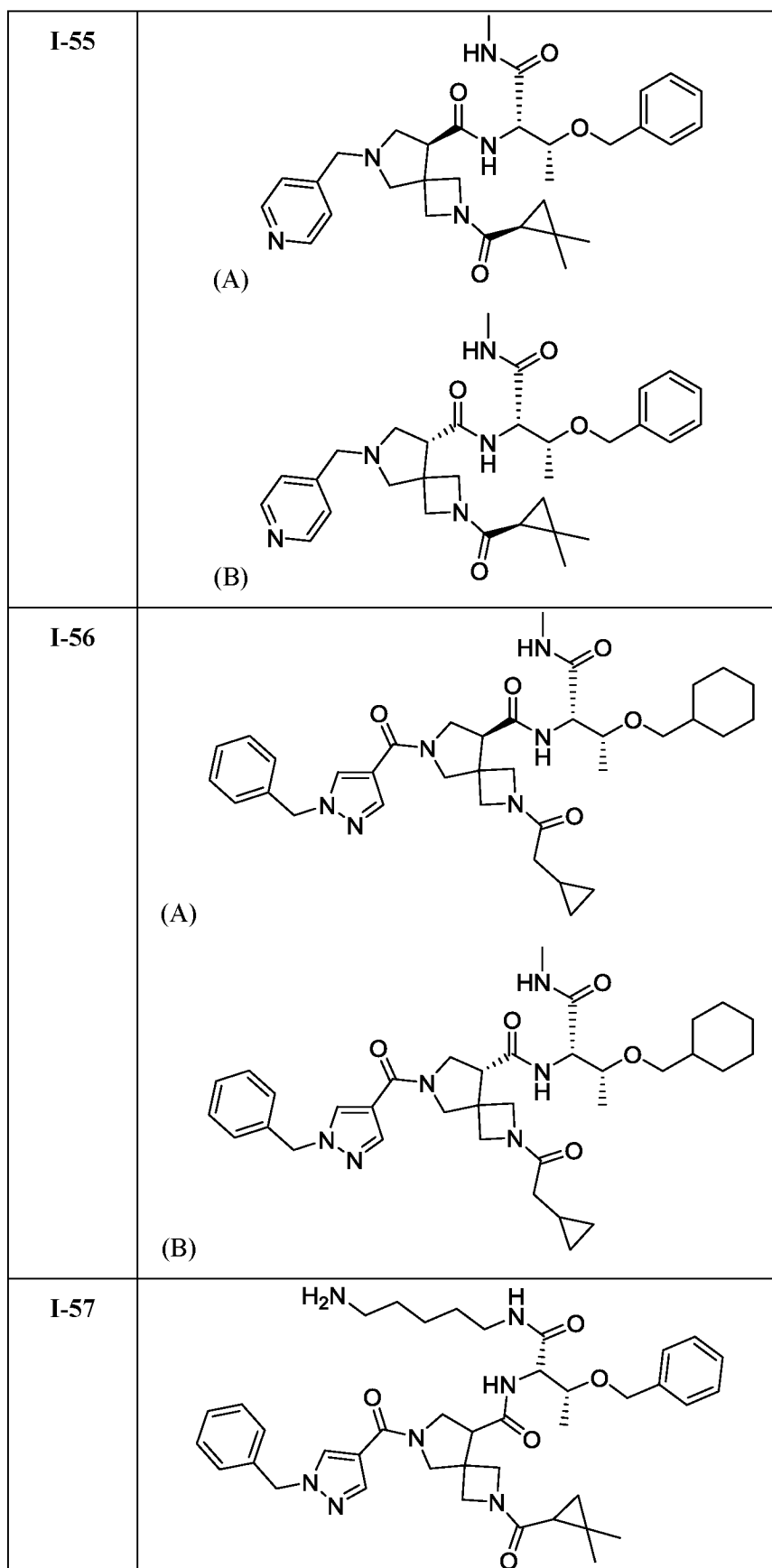


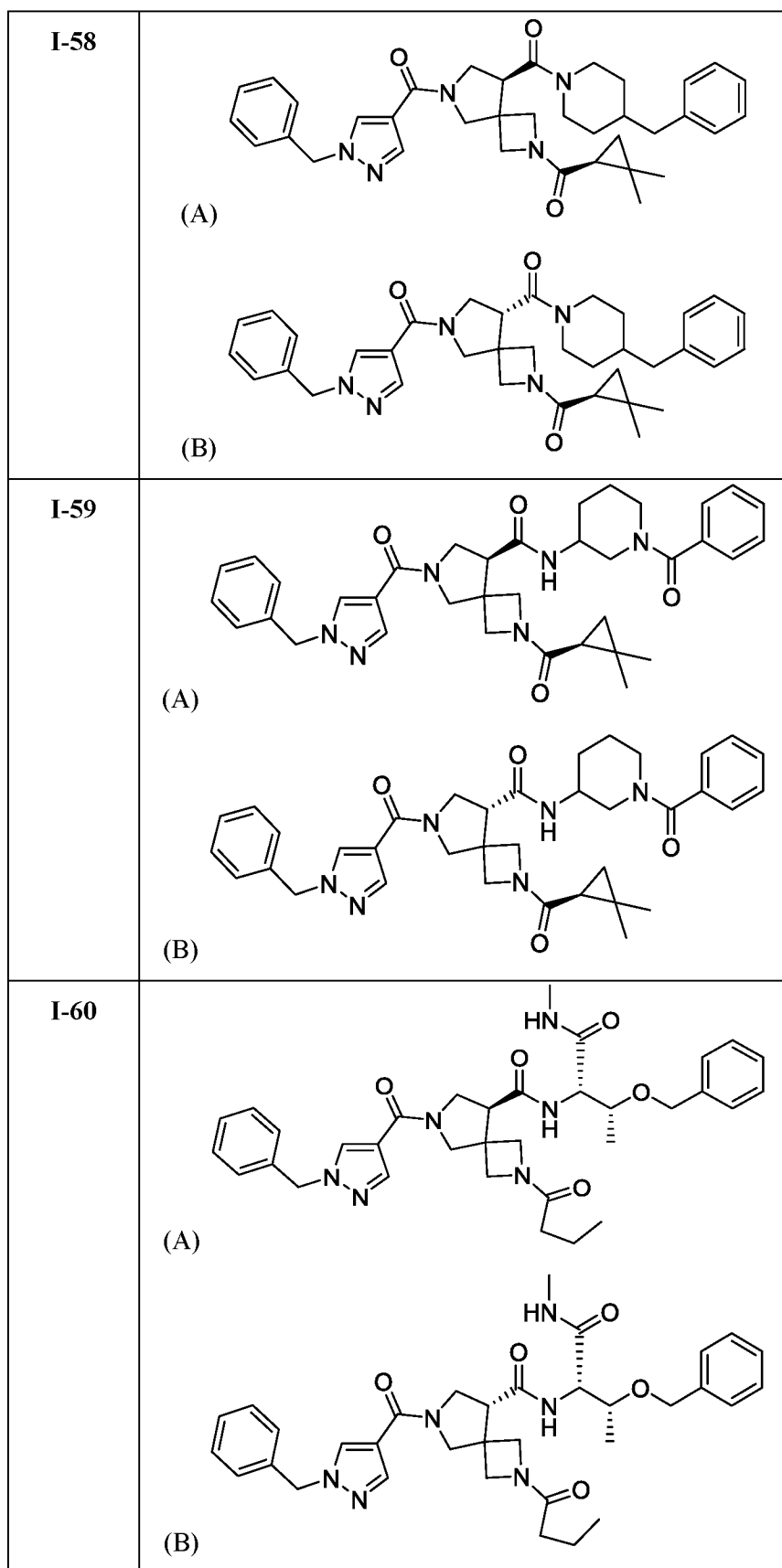
	 <p>(B)</p> <p>Detailed description: This chemical structure, labeled (B), features a bicyclic core consisting of a pyrrolidine ring fused to a piperidine ring. The pyrrolidine nitrogen is substituted with a 1H-imidazol-2-ylmethyl group. The piperidine nitrogen is substituted with a 1,1-dimethylcyclopropylmethyl group. A secondary amide group is attached to the piperidine ring, with a hydrogen atom explicitly shown on the nitrogen. This amide is further substituted with a 2-phenylethoxy group and a primary amide group (-NH-C(=O)-H).</p>
<p>I-45</p>	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p> <p>Detailed description: This section contains two chemical structures, (A) and (B), for compound I-45. Both structures share the same bicyclic core as structure (B) in the first row, but with a 4-pyridylmethyl group attached to the pyrrolidine nitrogen instead of an imidazolyl group. Structure (A) shows the secondary amide hydrogen explicitly, while structure (B) does not. Both are substituted with a 1,1-dimethylcyclopropylmethyl group and a 2-phenylethoxy group on the piperidine ring, and a primary amide group (-NH-C(=O)-H).</p>
<p>I-46</p>	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p> <p>Detailed description: This section contains two chemical structures, (A) and (B), for compound I-46. Both structures share the same bicyclic core as structure (A) in the second row, but with a 3-pyridylmethyl group attached to the pyrrolidine nitrogen instead of a 4-pyridyl group. Structure (A) shows the secondary amide hydrogen explicitly, while structure (B) does not. Both are substituted with a 1,1-dimethylcyclopropylmethyl group and a 2-phenylethoxy group on the piperidine ring, and a primary amide group (-NH-C(=O)-H).</p>

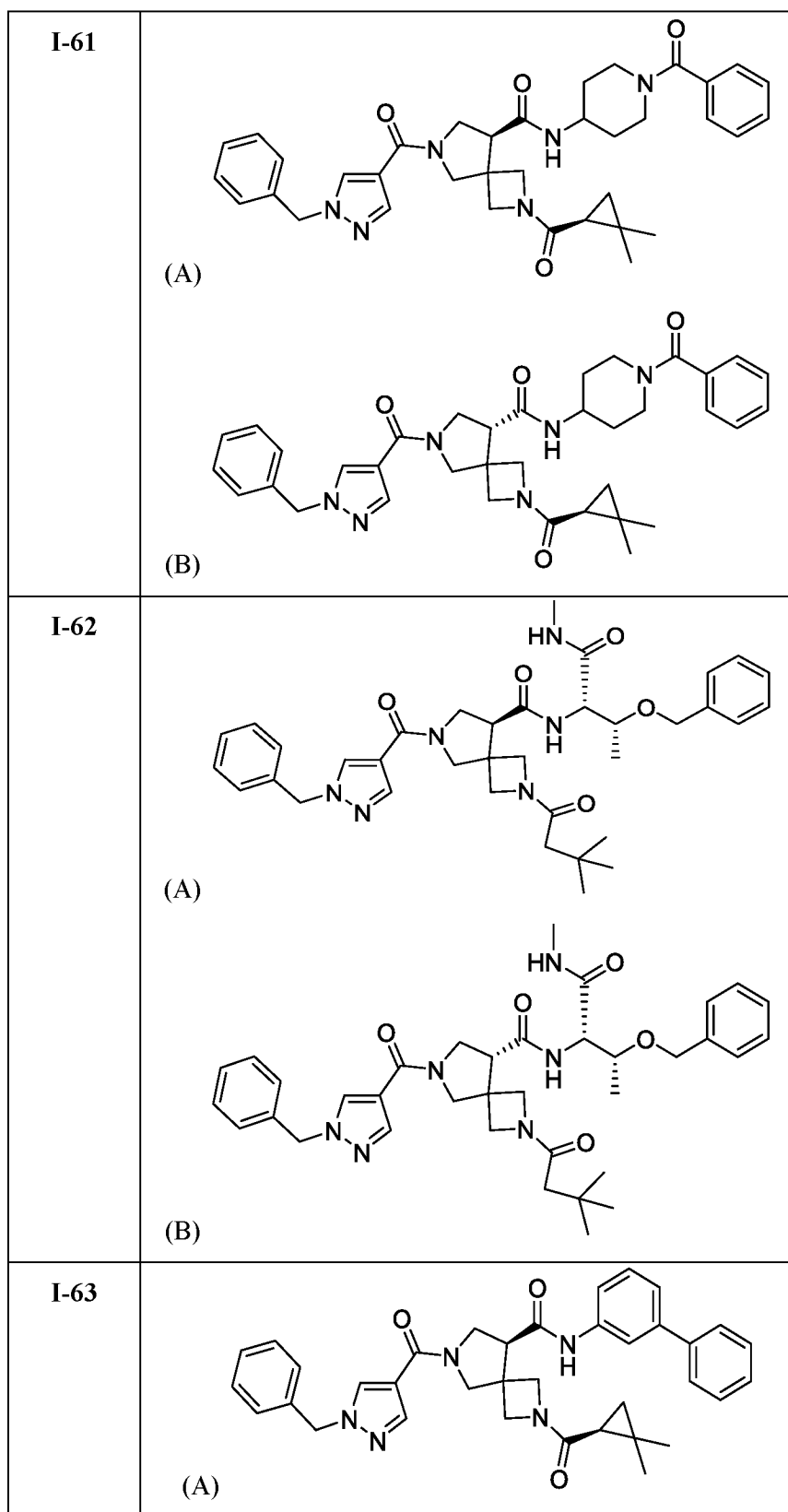


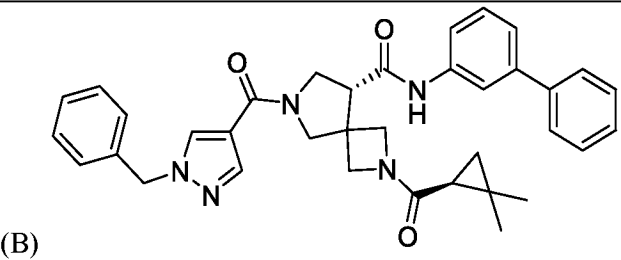
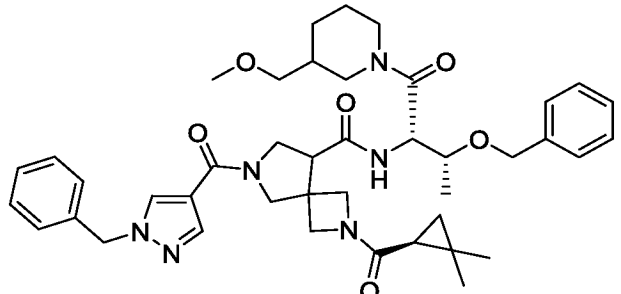
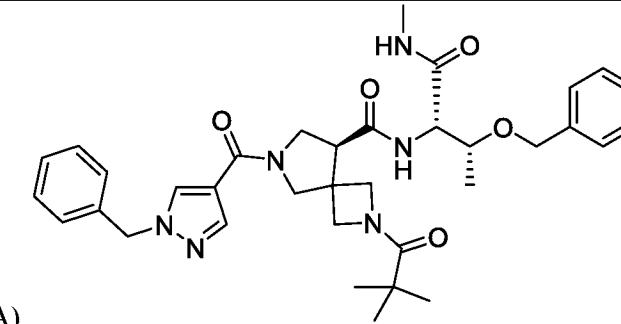
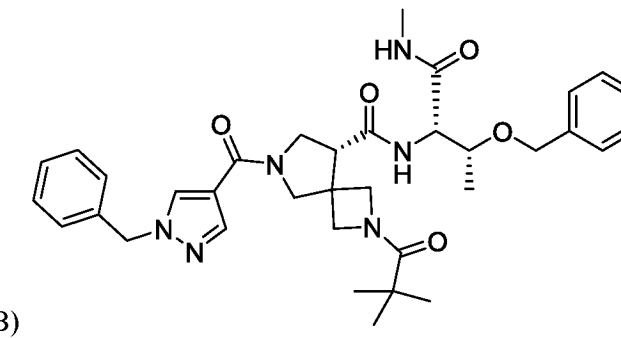
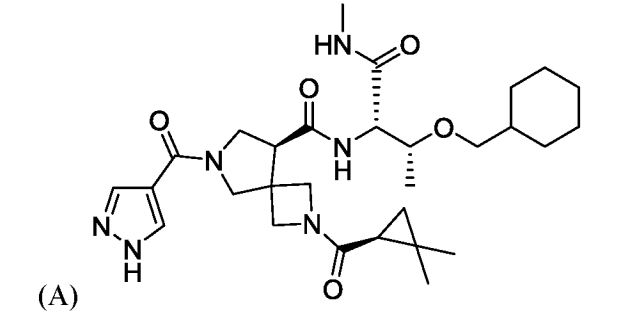


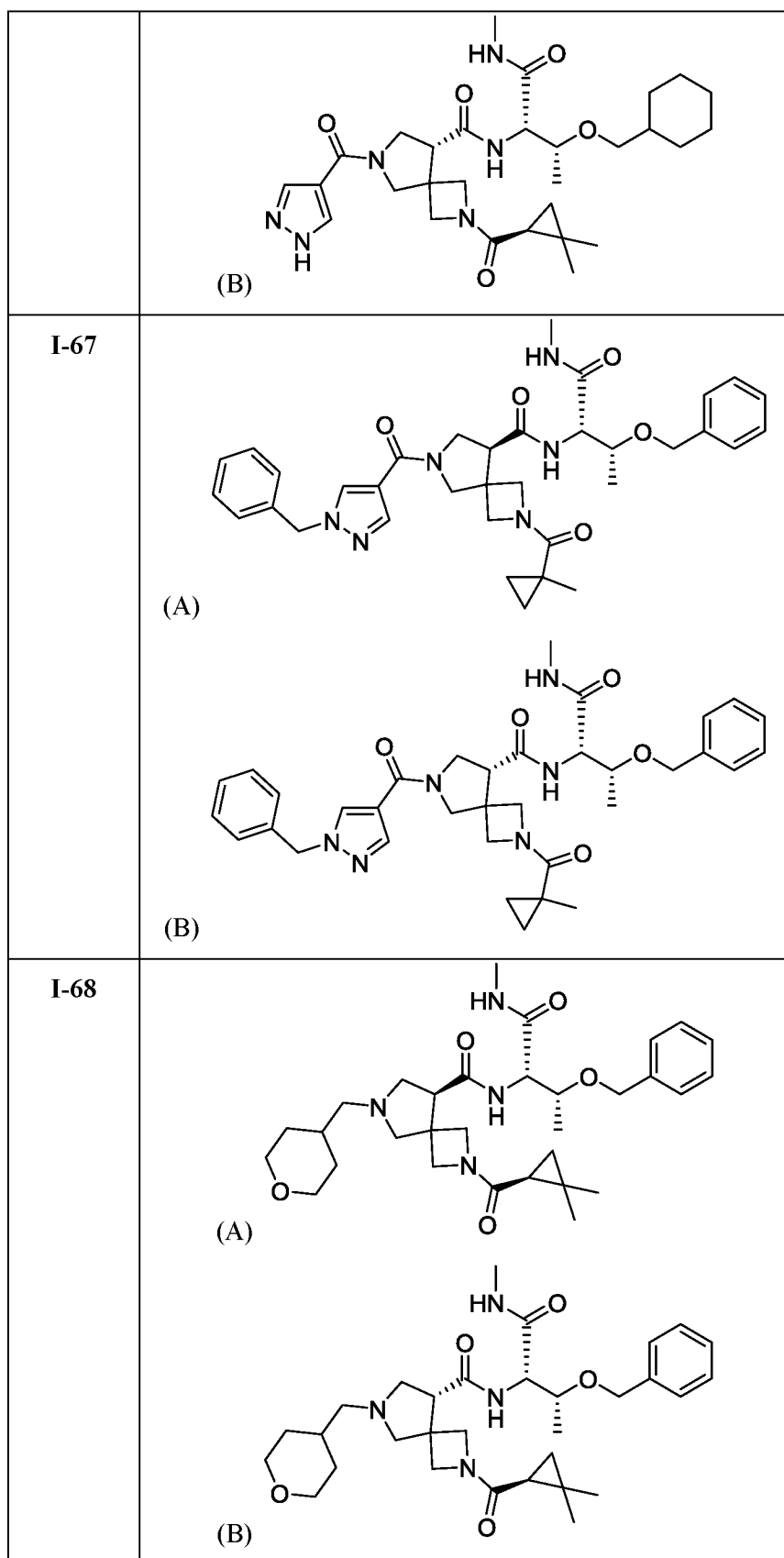


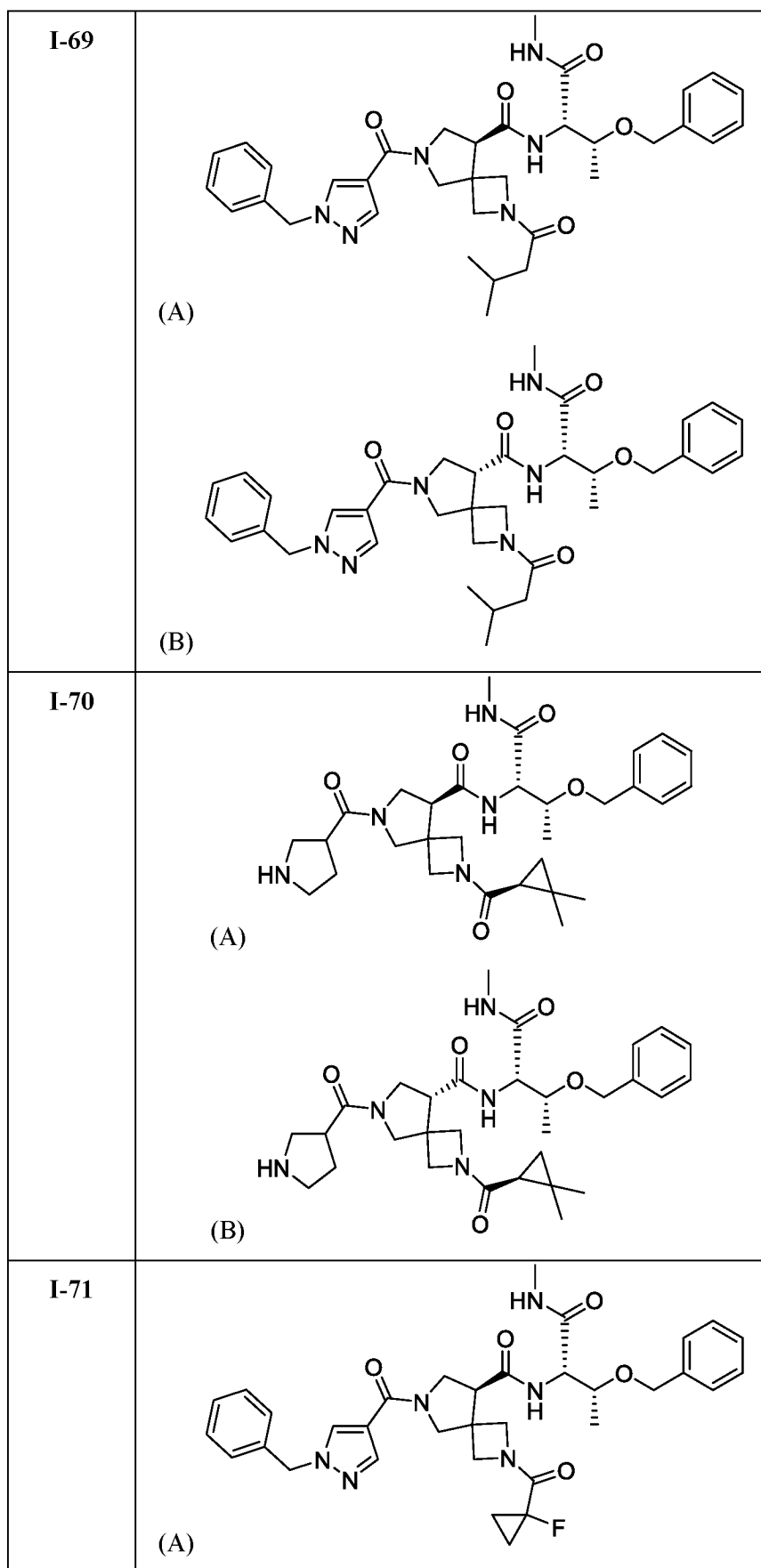


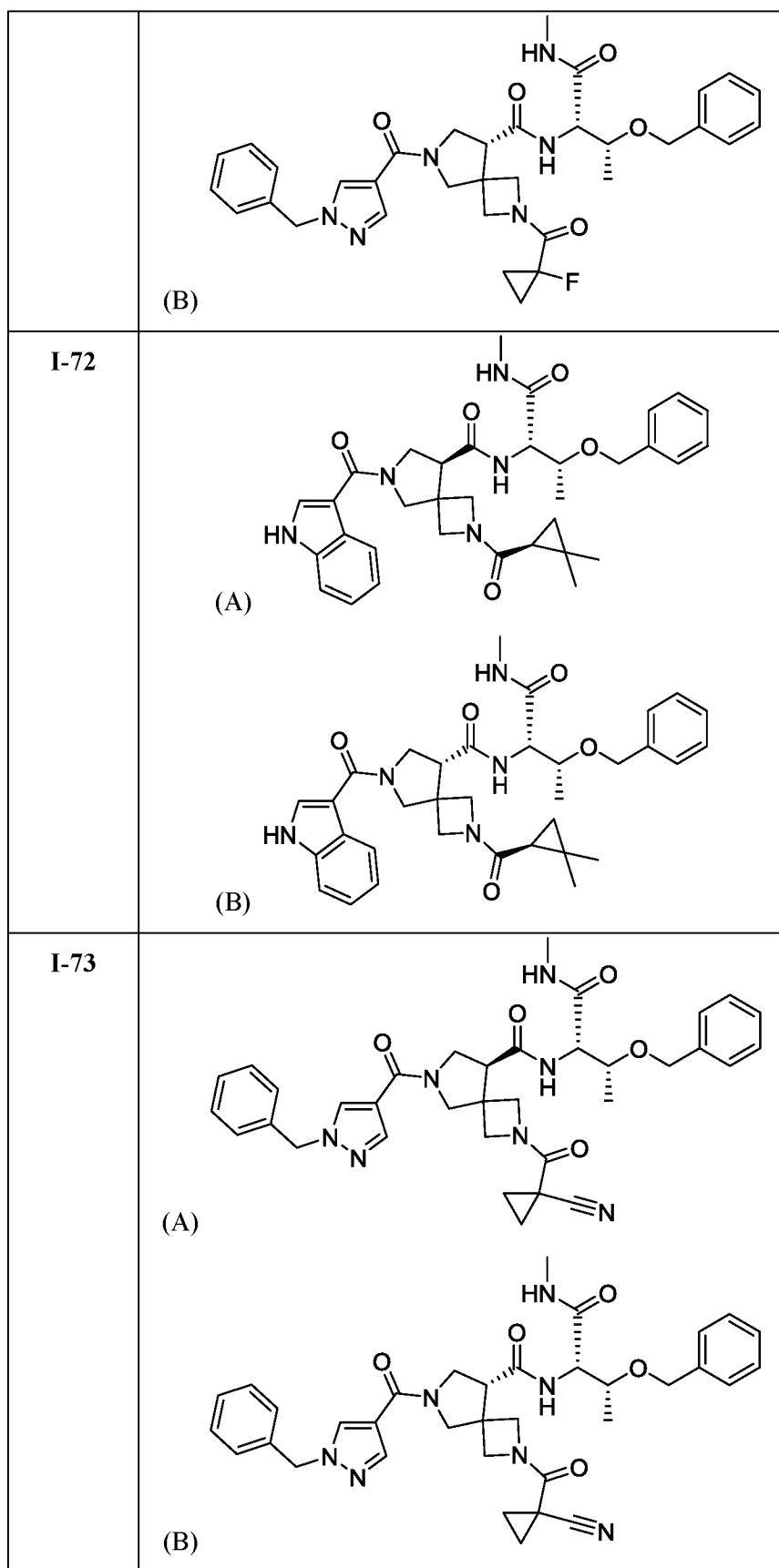


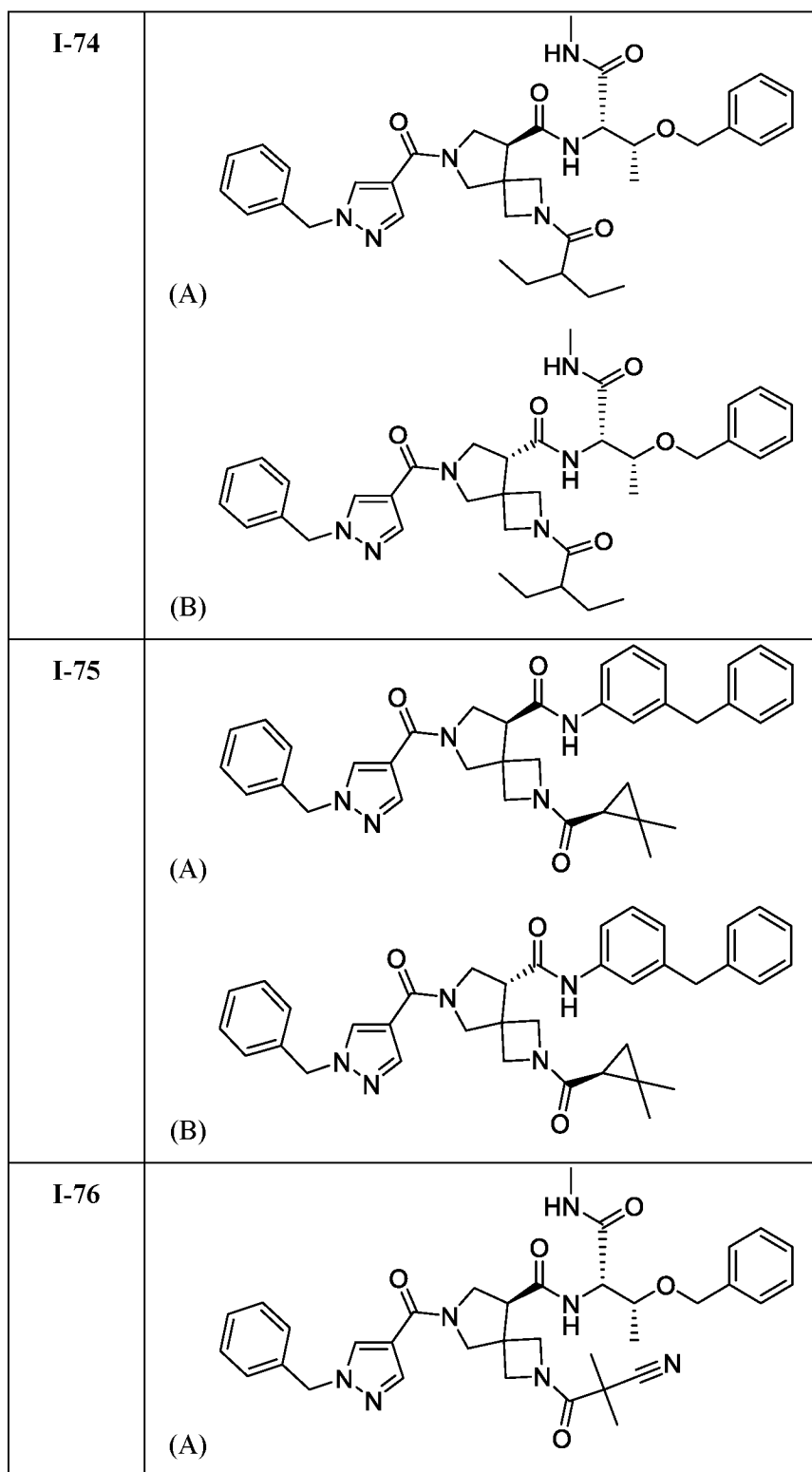


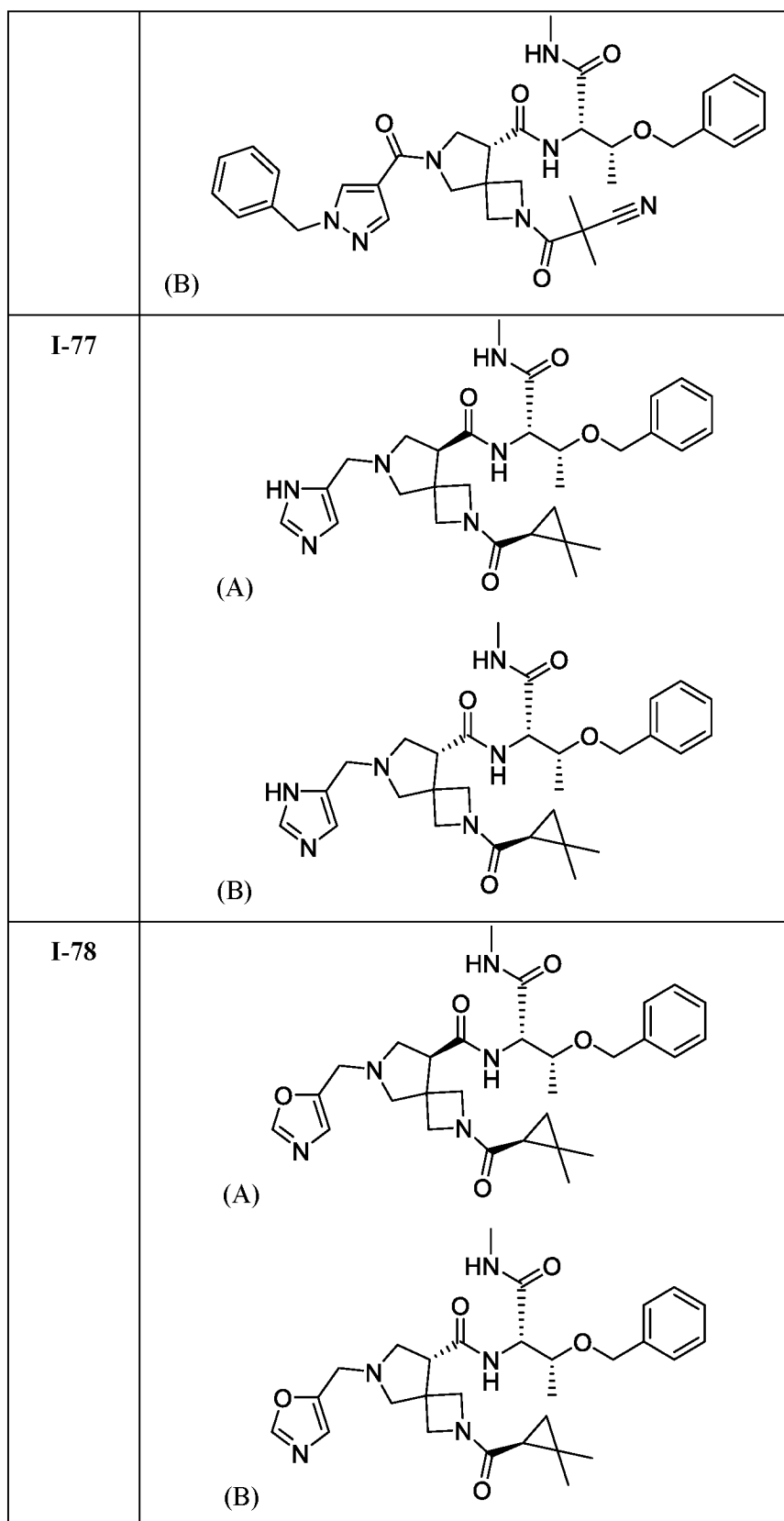
	 <p>(B)</p>
I-64	
I-65	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p>
I-66	 <p>(A)</p>

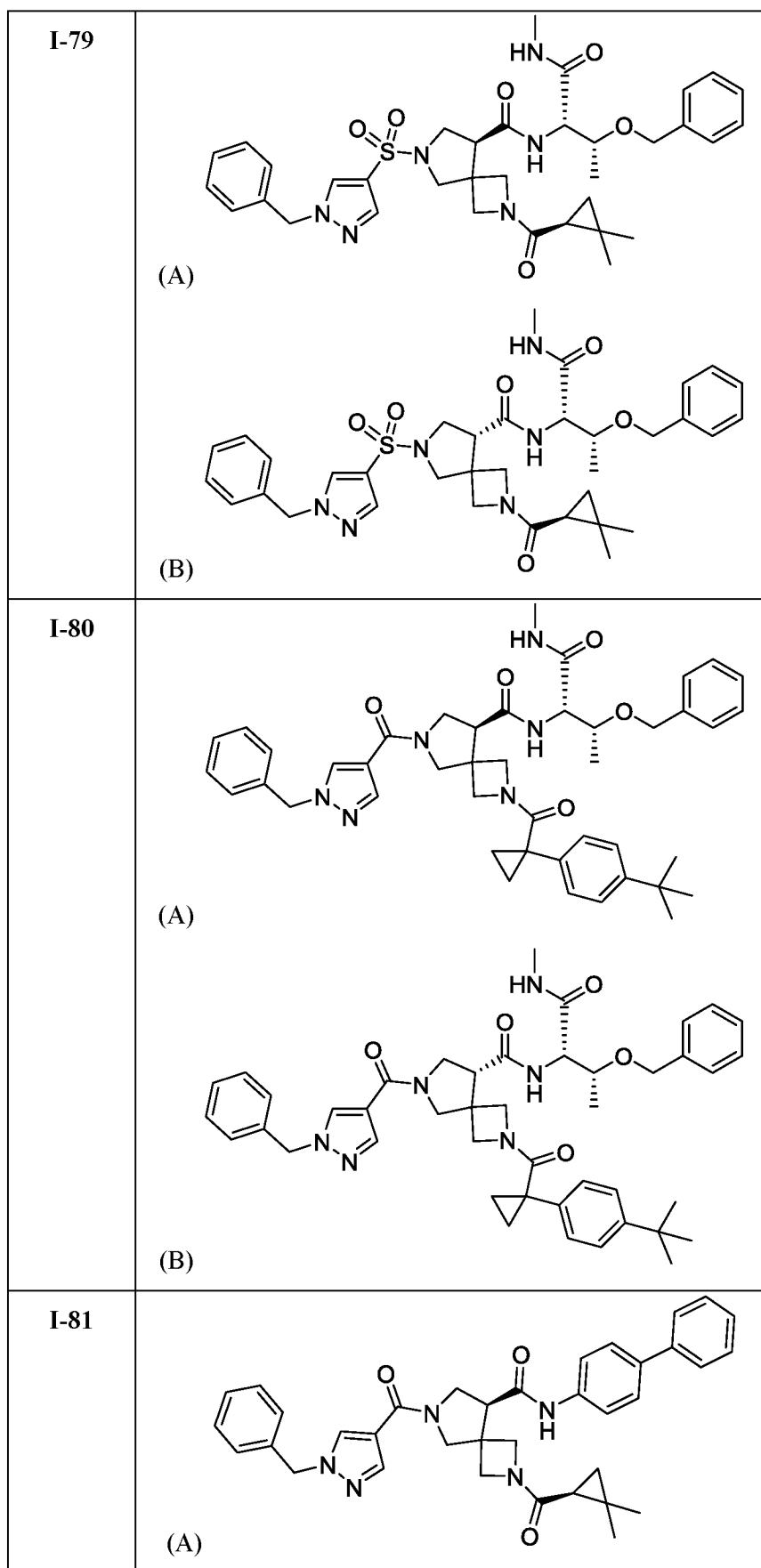


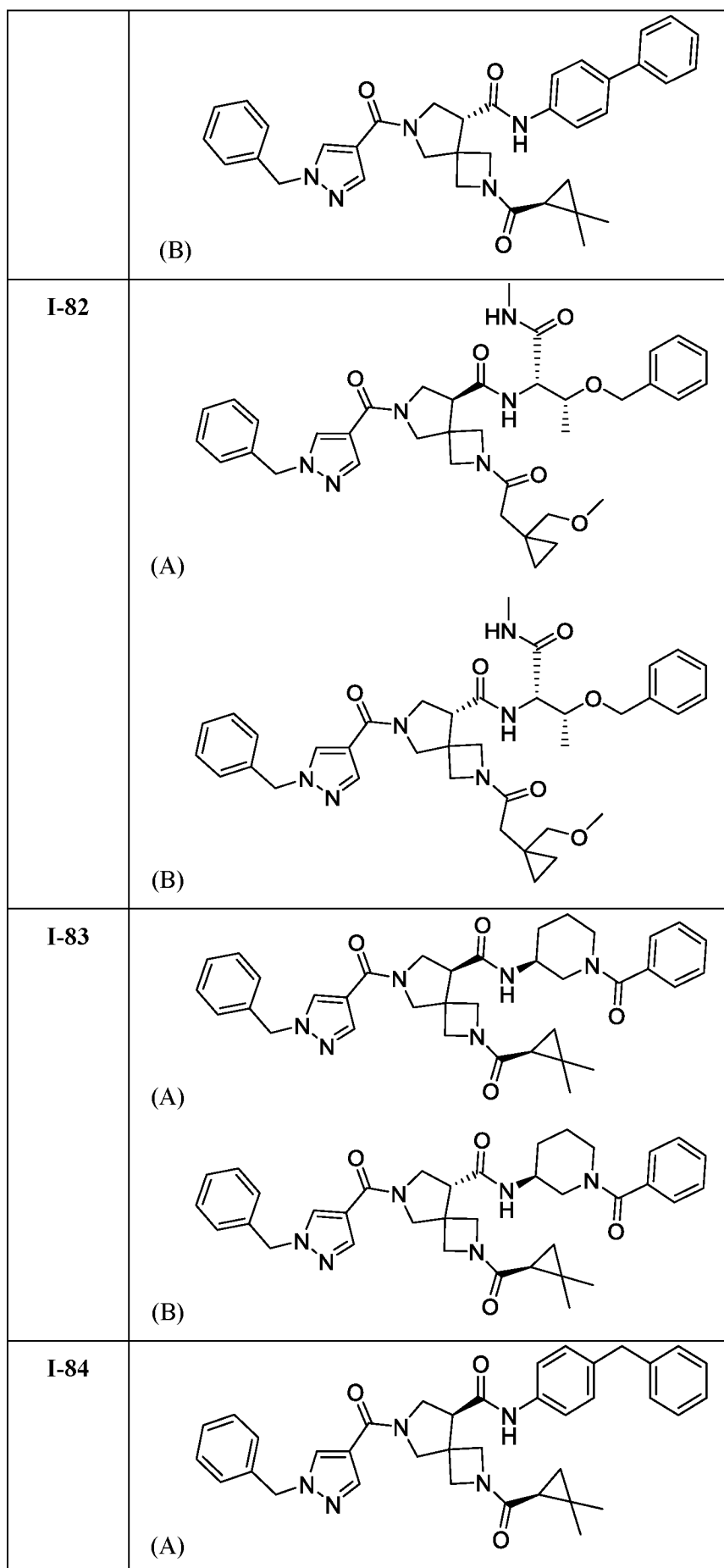


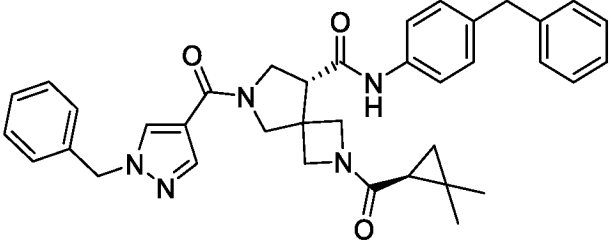
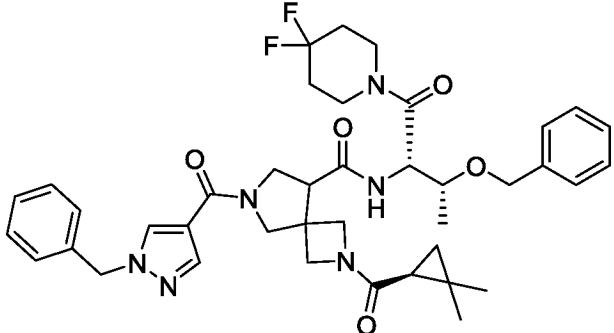
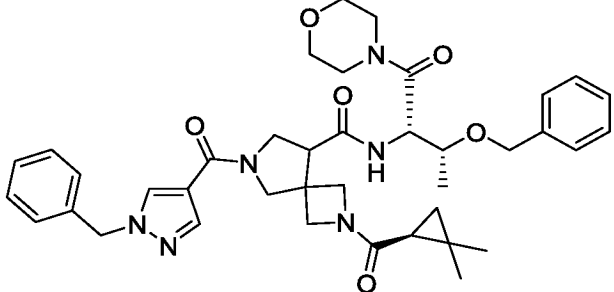
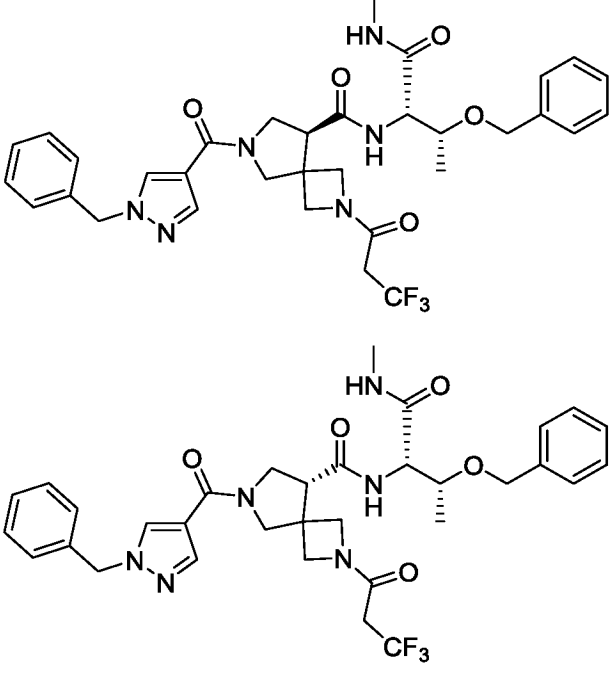


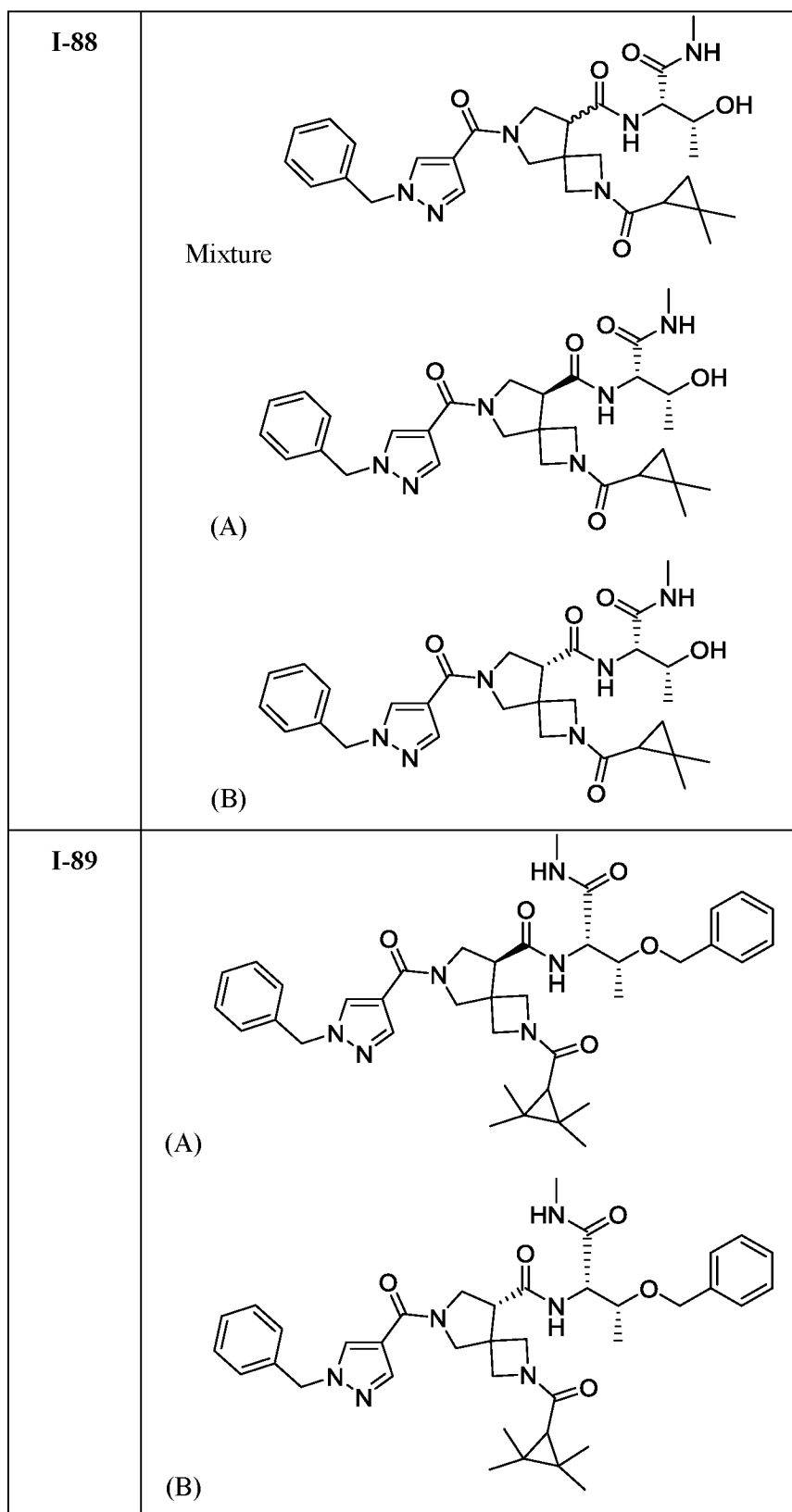


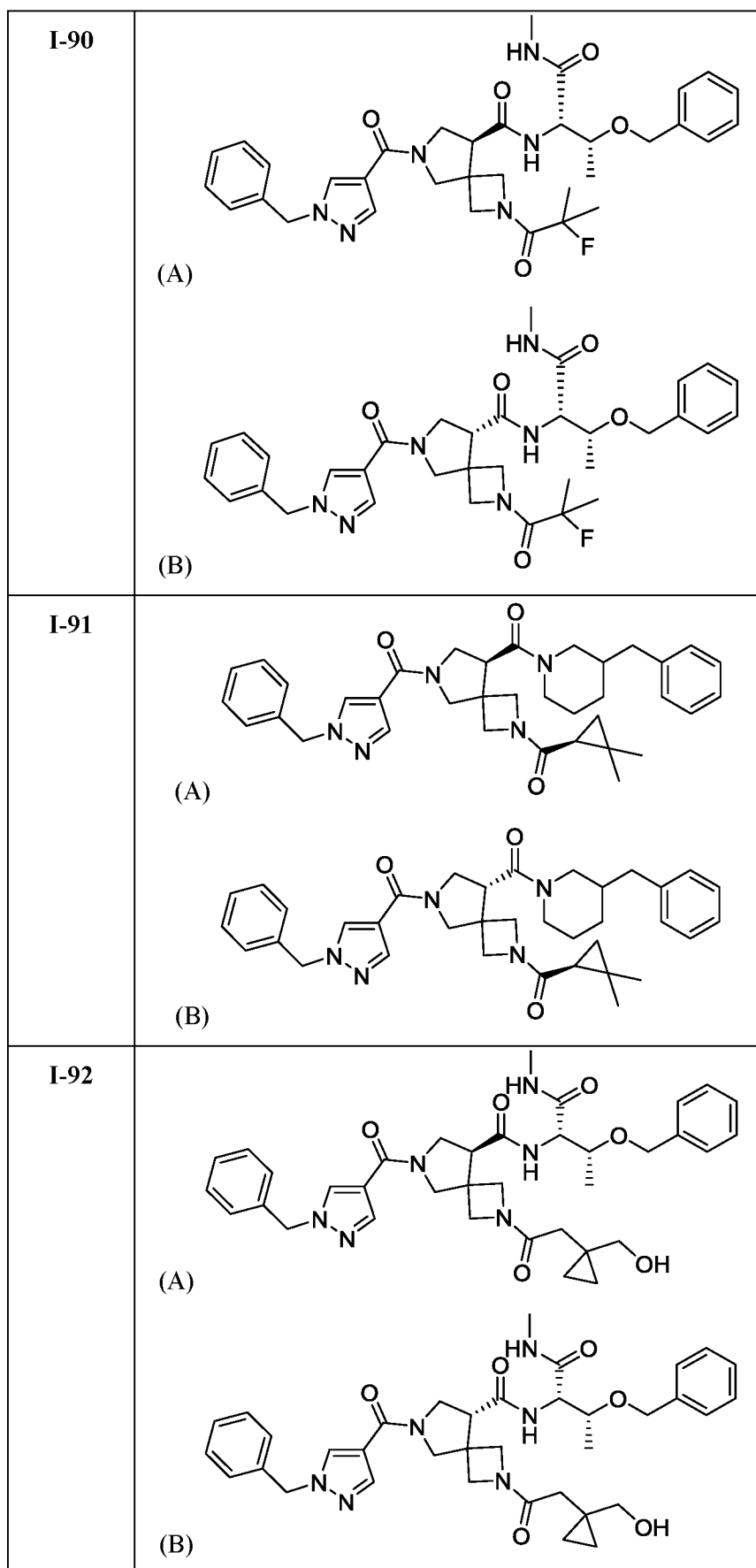


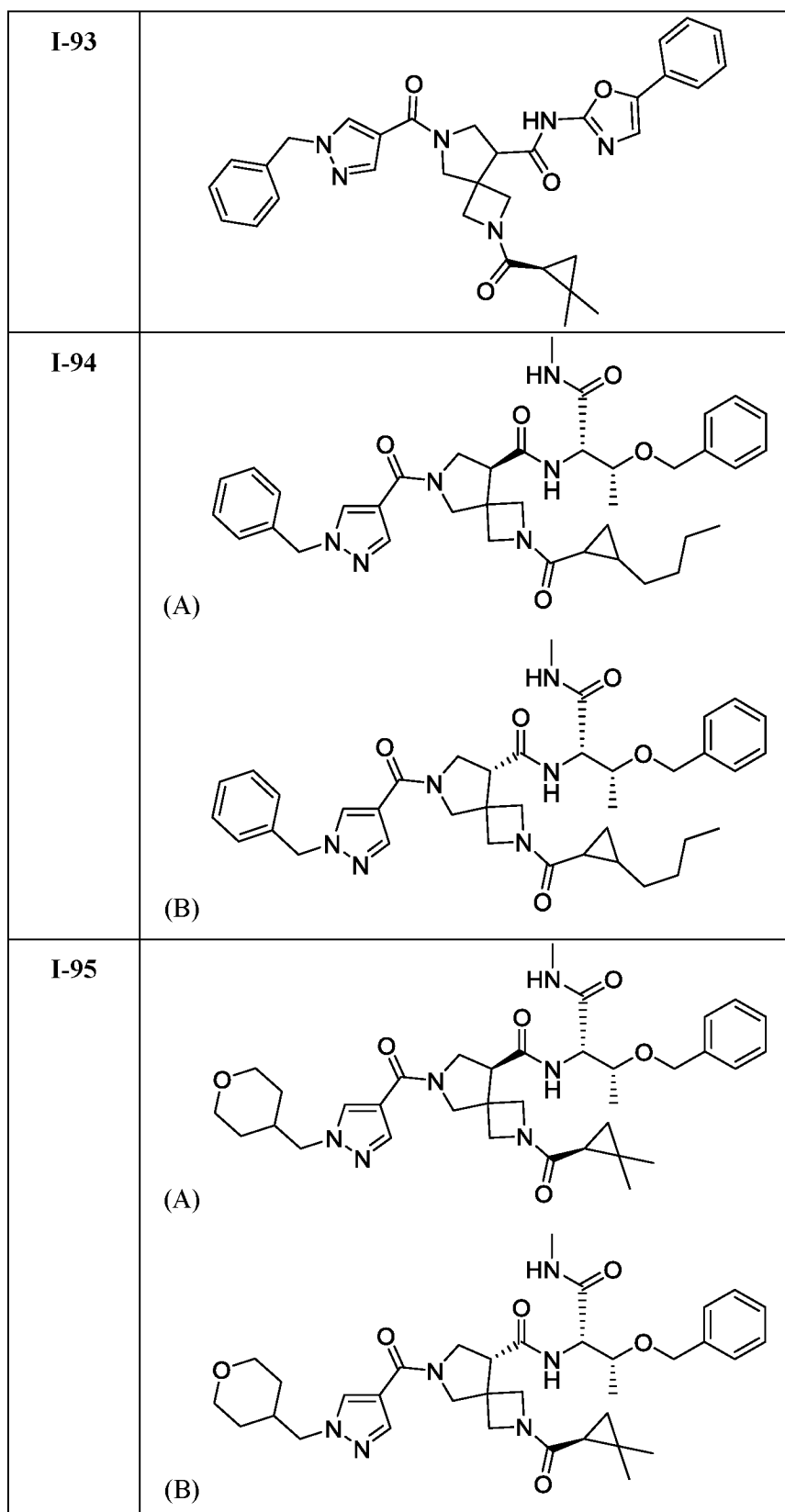


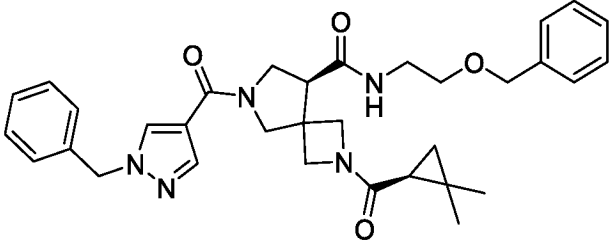
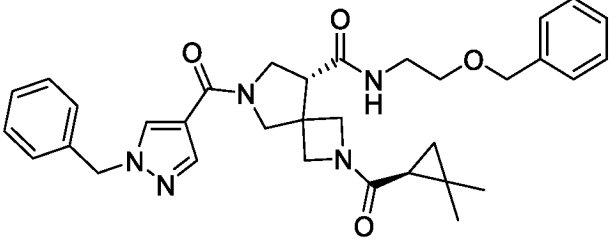
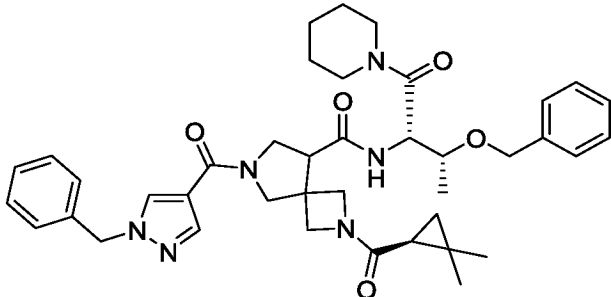
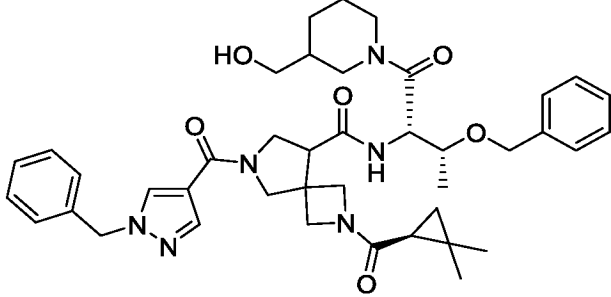
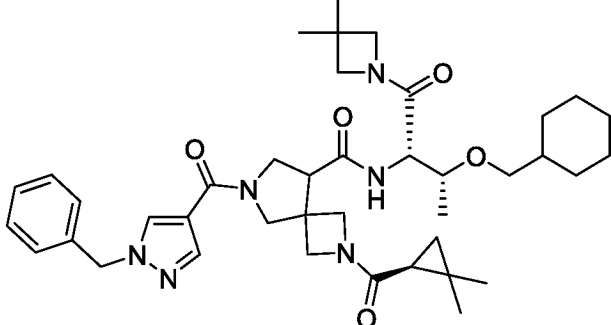
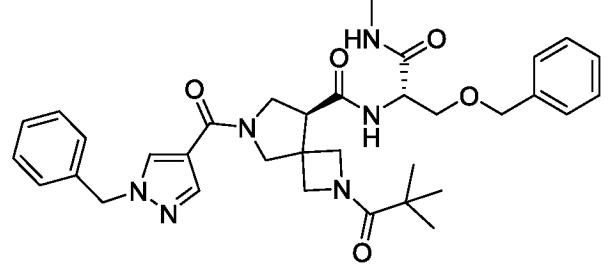


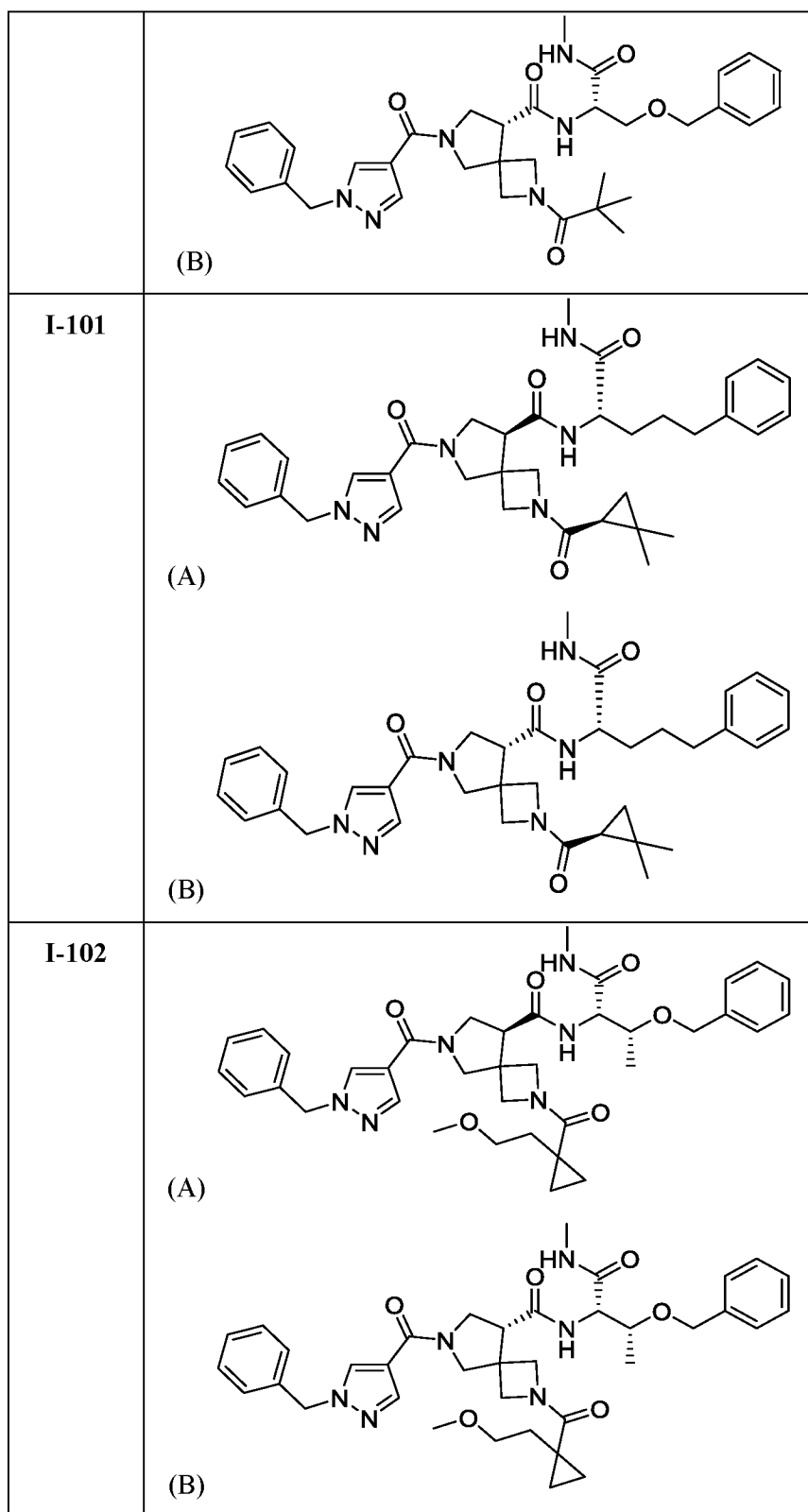
	 <p>(B)</p>
I-85	 <p>Chemical structure of compound I-85, featuring a bicyclic core with a benzimidazole ring, a piperidine ring with a fluorine substituent, and a benzyl ether group.</p>
I-86	 <p>Chemical structure of compound I-86, featuring a bicyclic core with a benzimidazole ring, a morpholine ring, and a benzyl ether group.</p>
I-87	 <p>(A)</p> <p>(B)</p>

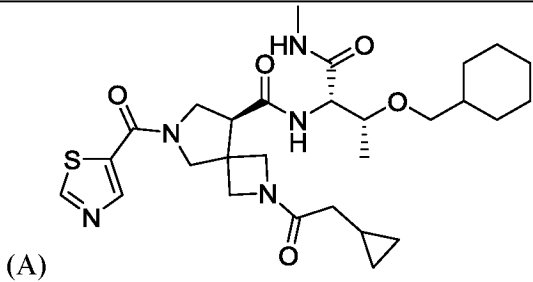
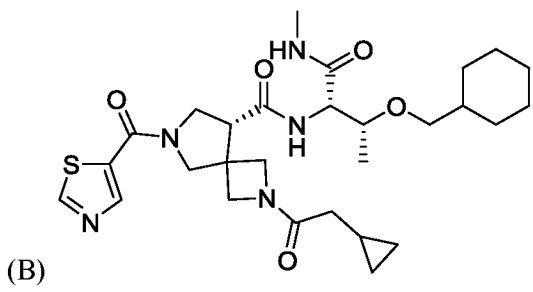
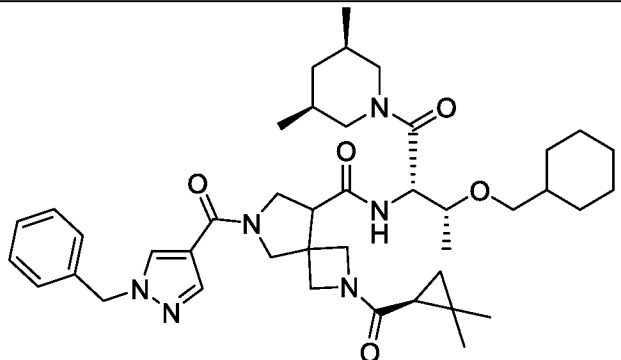
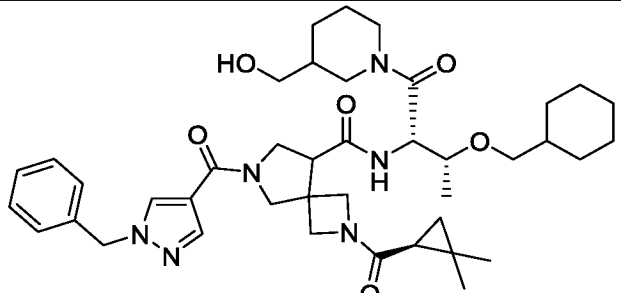
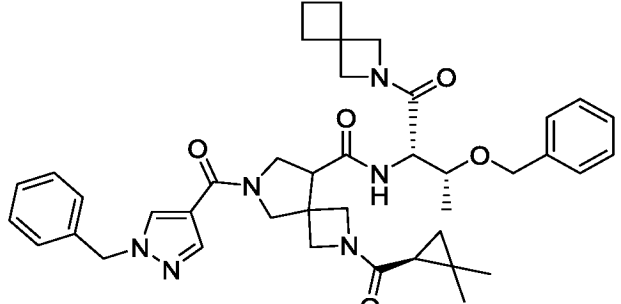


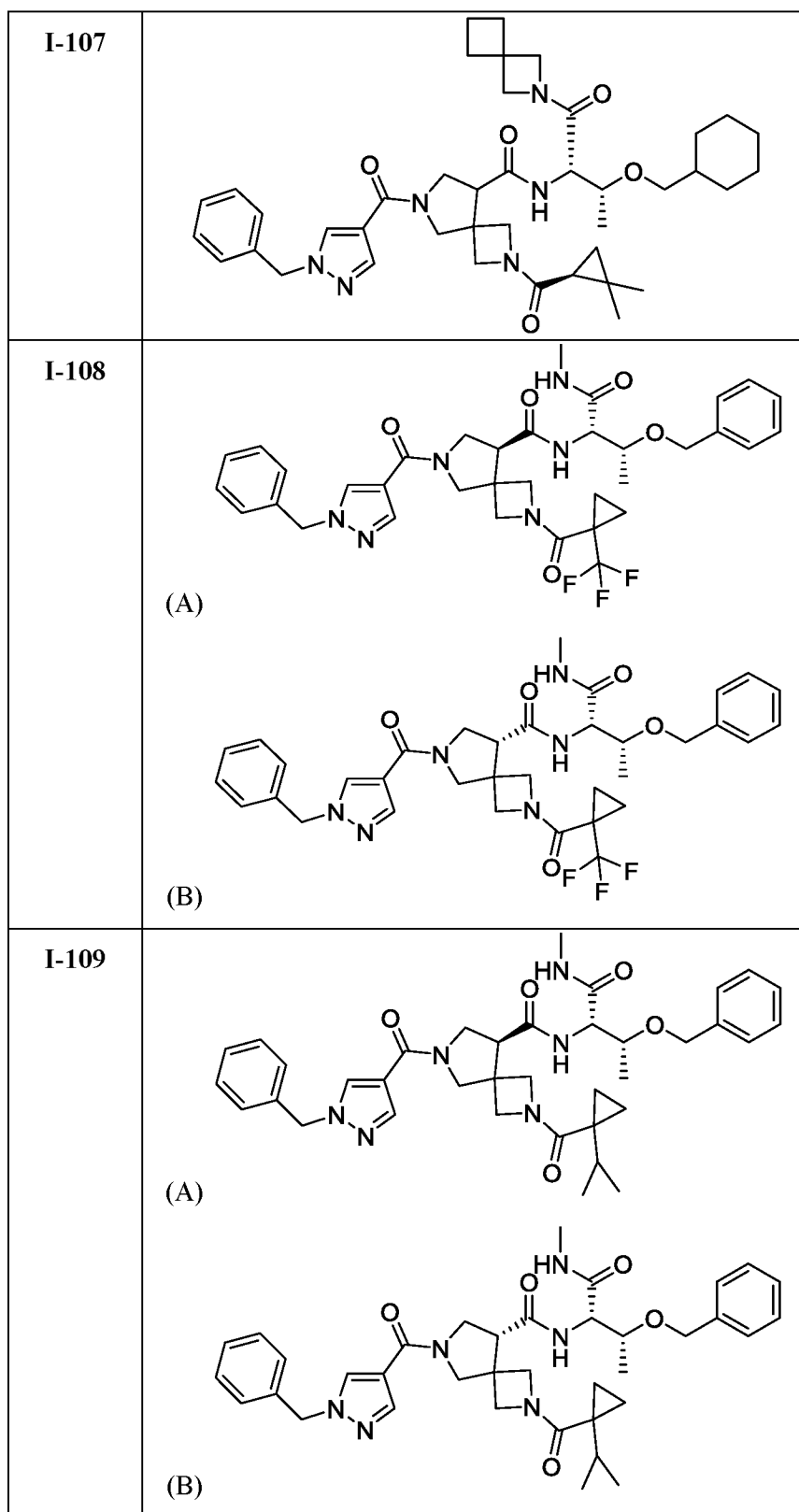


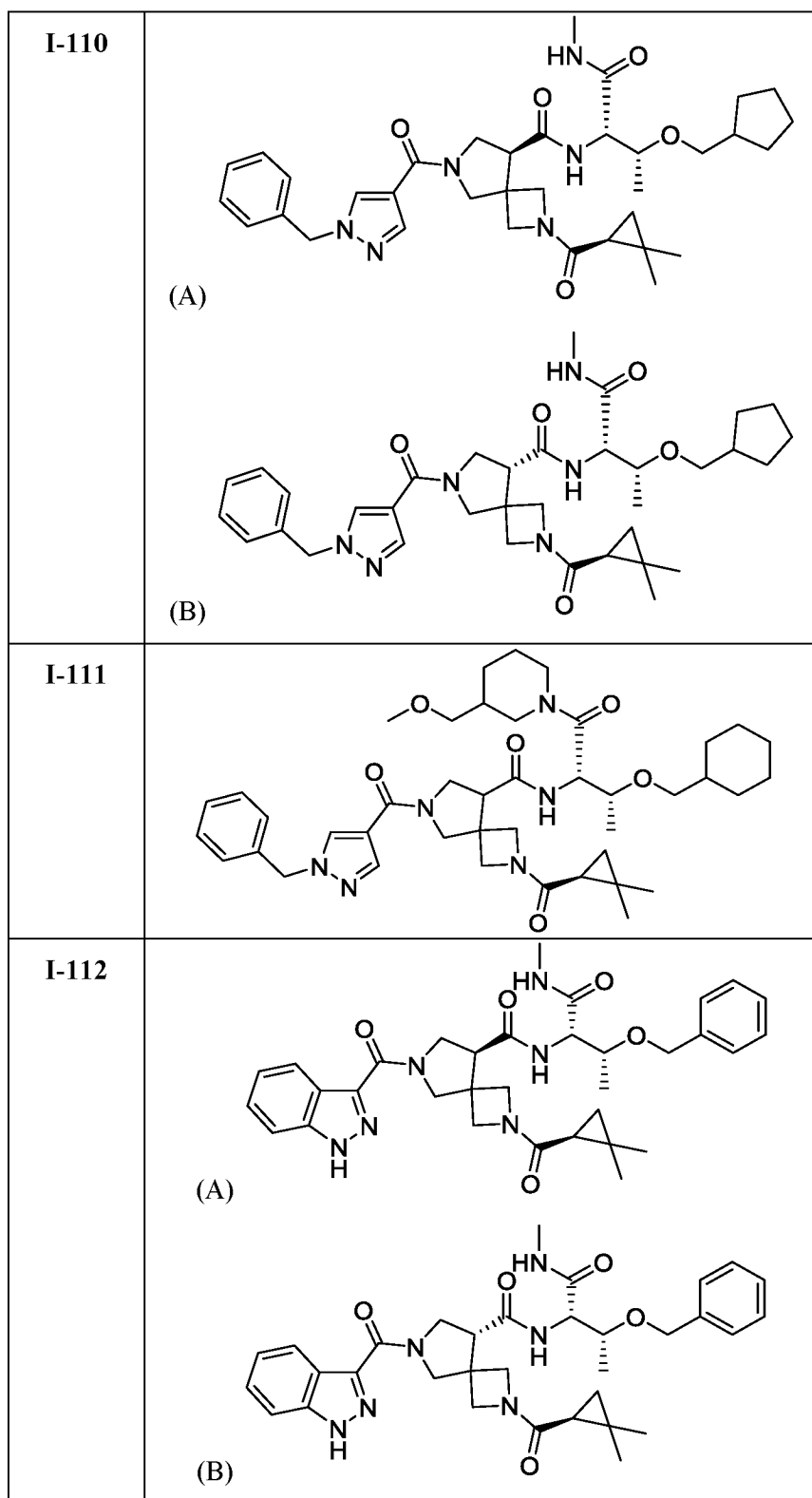


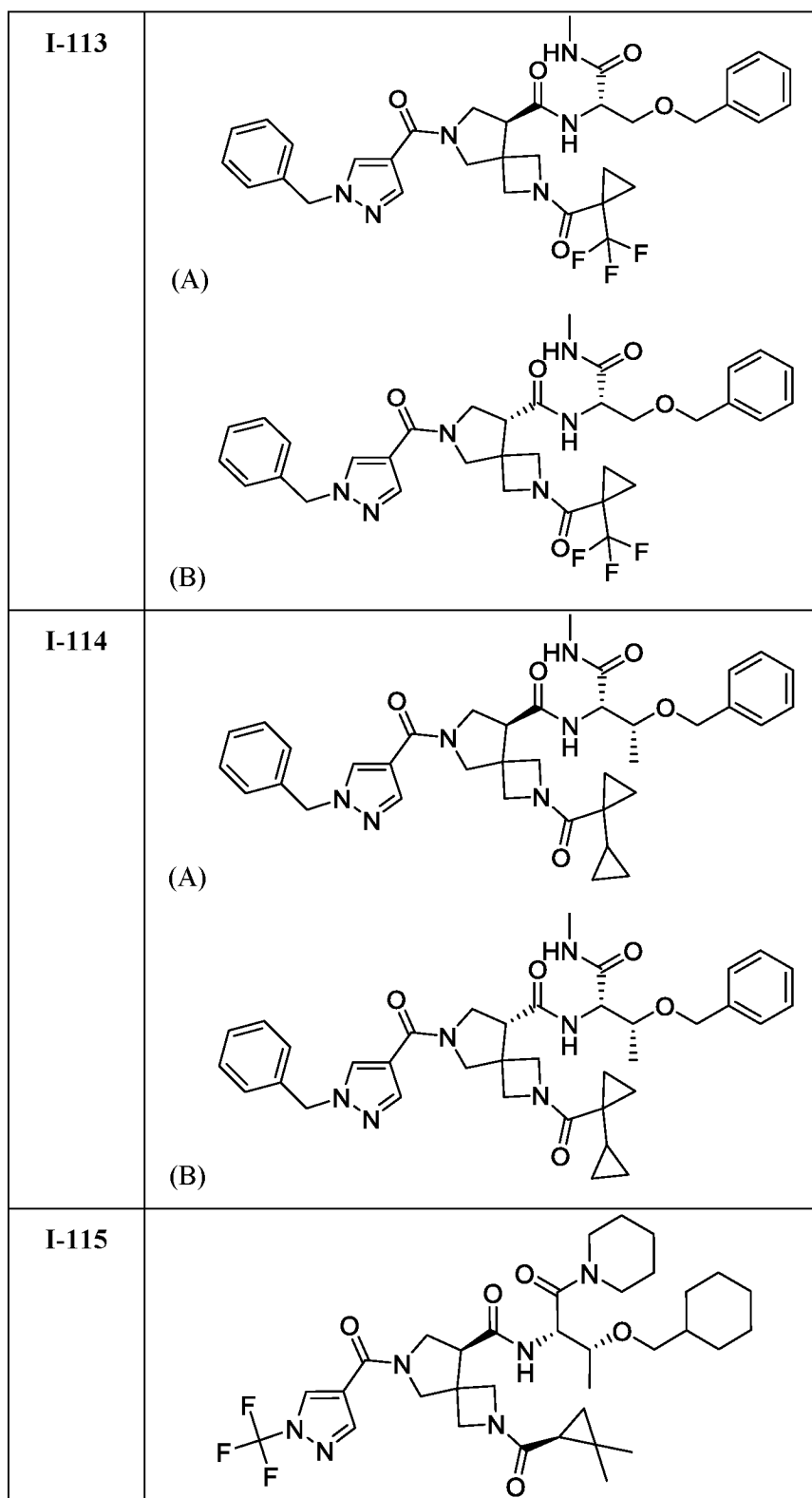
<p>I-96</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-97</p>	
<p>I-98</p>	
<p>I-99</p>	
<p>I-100</p>	<p>(A)</p> 

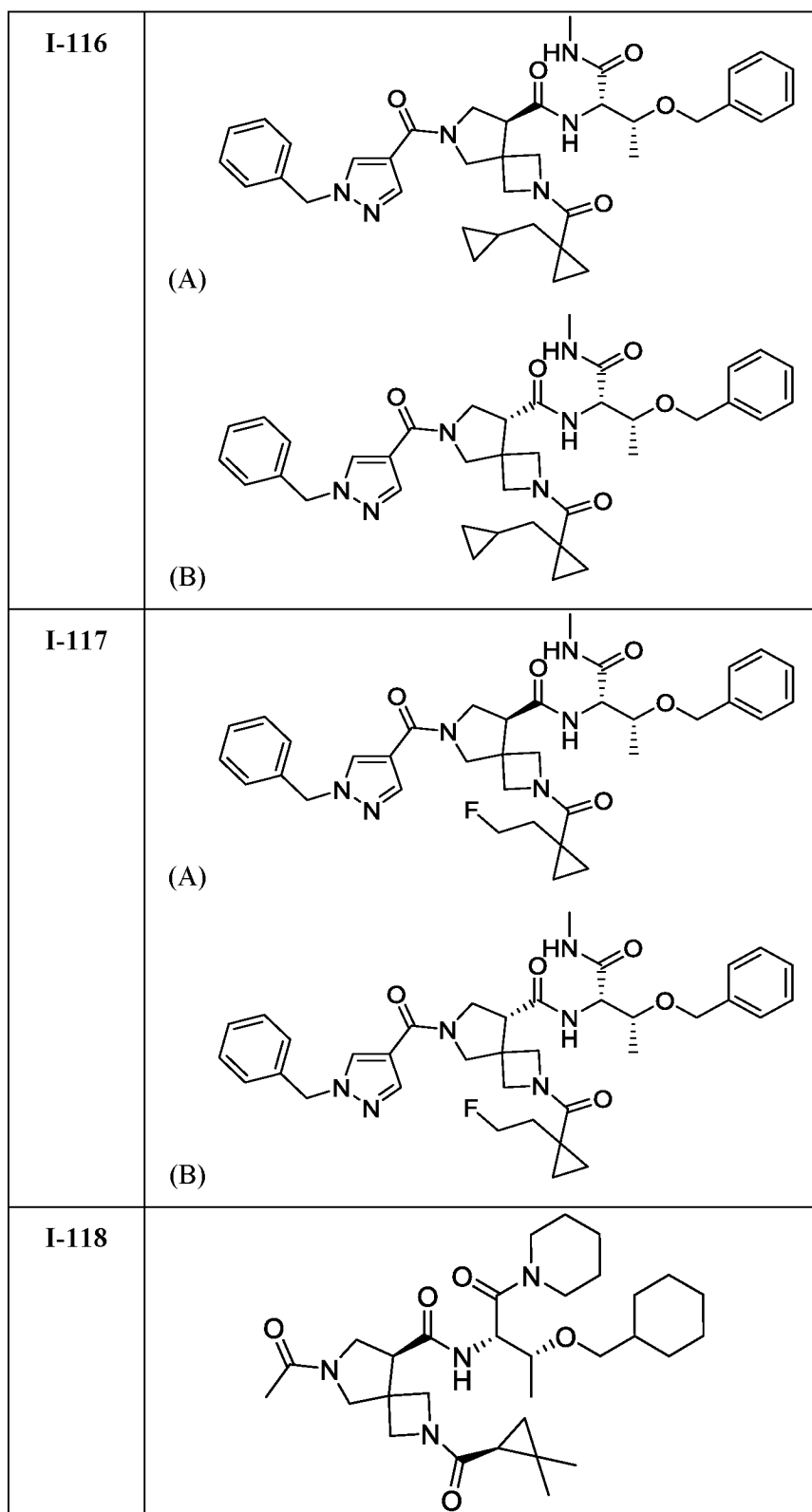


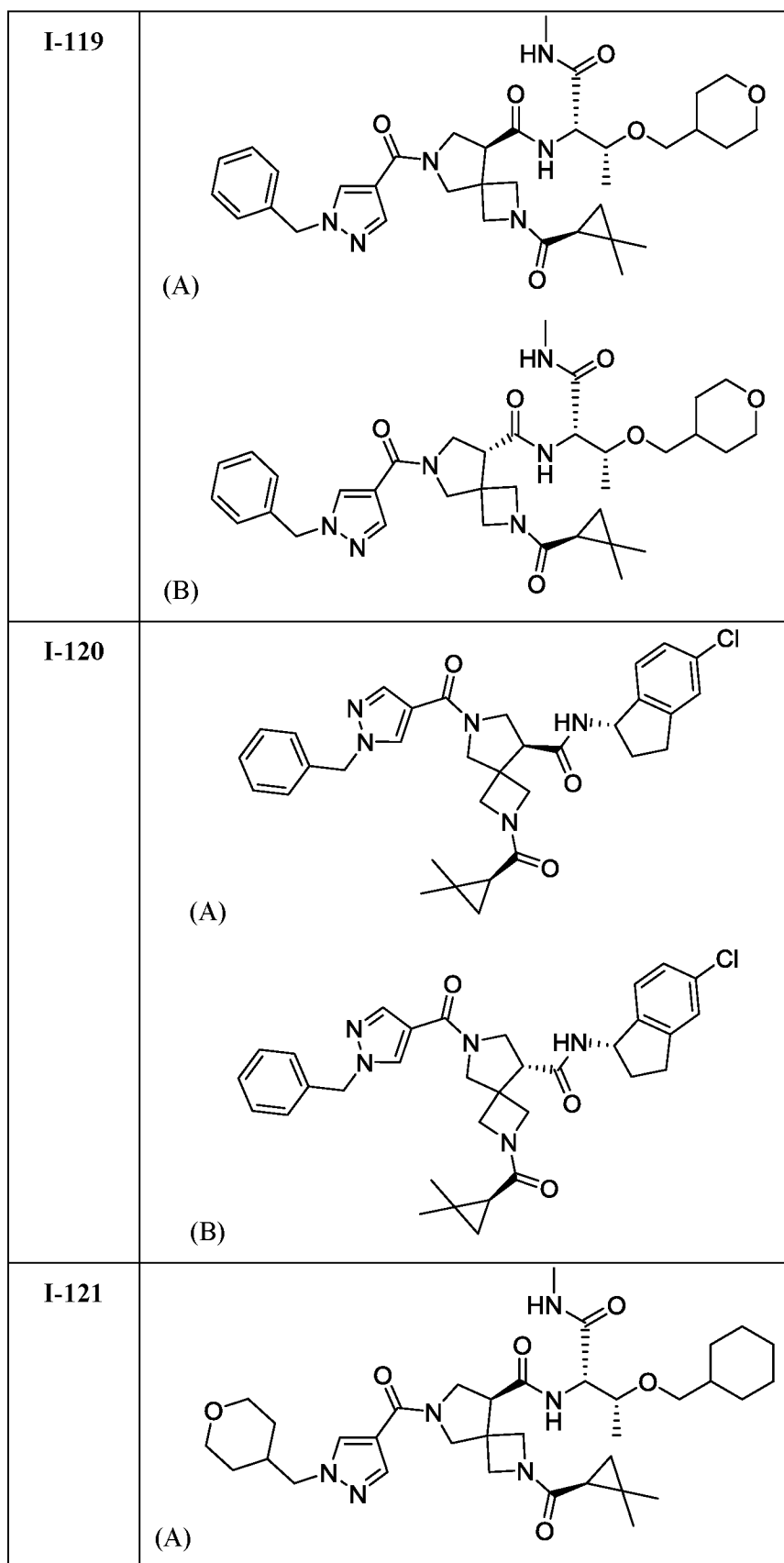
<p>I-103</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-104</p>	
<p>I-105</p>	
<p>I-106</p>	

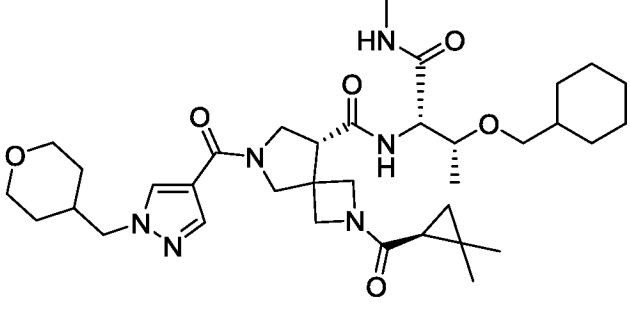
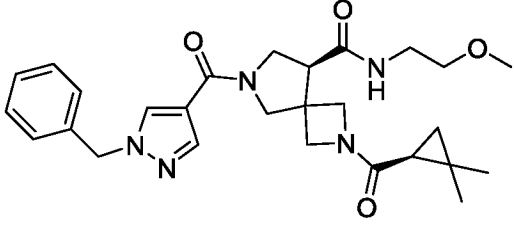
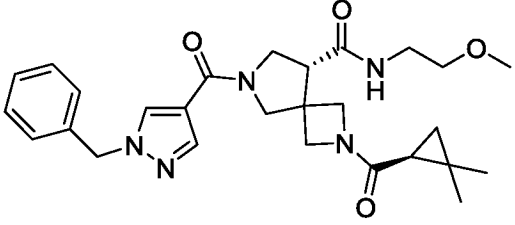
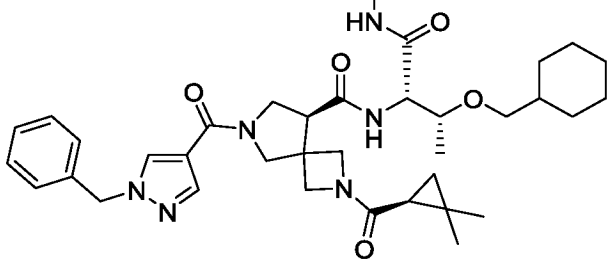
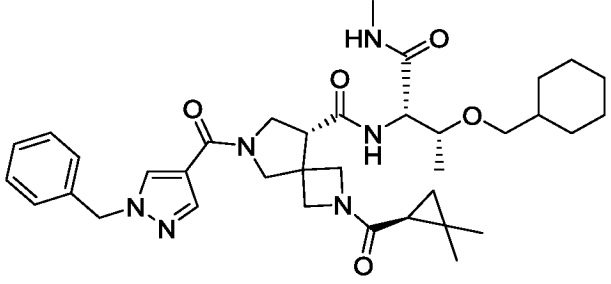
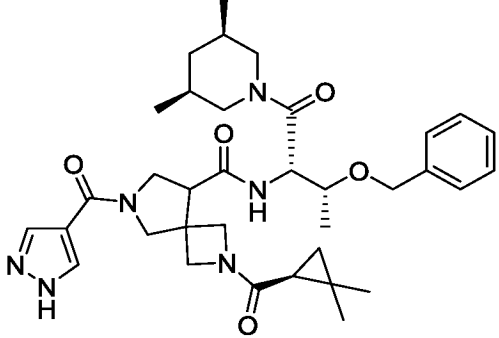


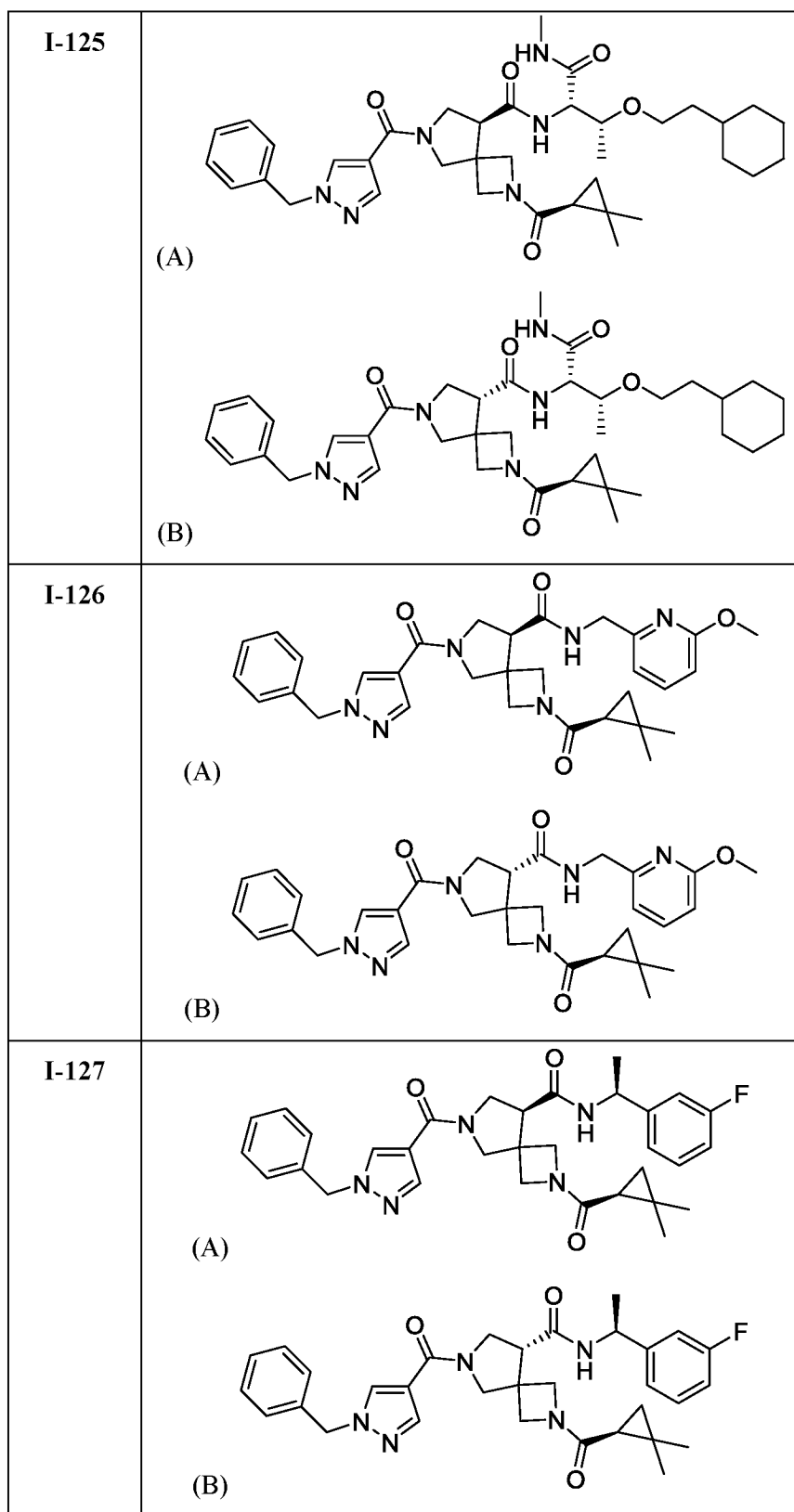


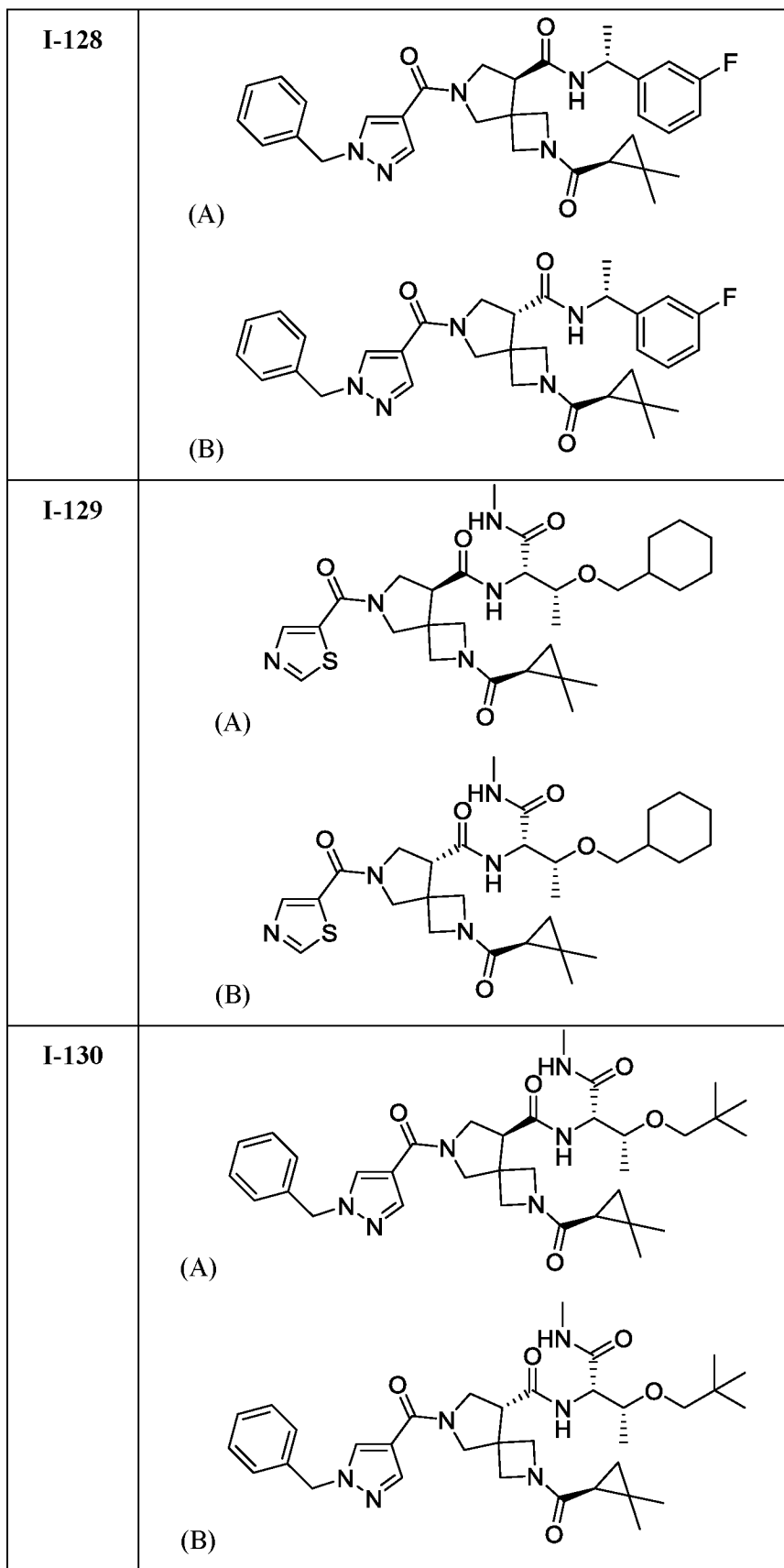


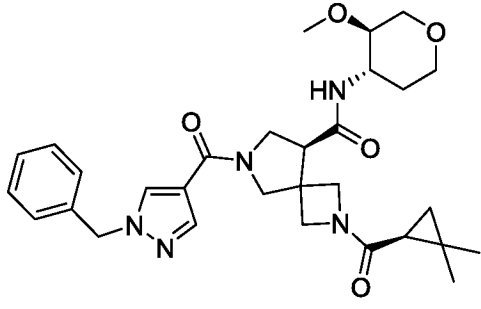
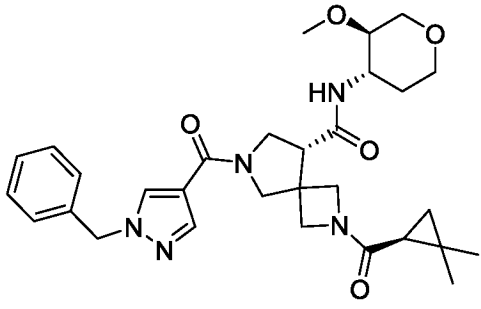
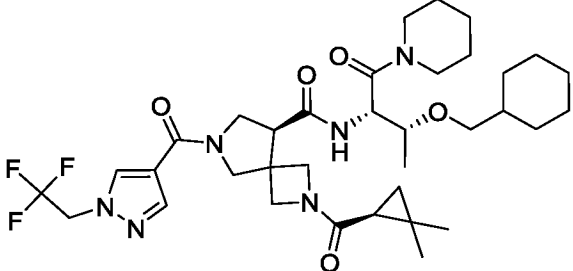
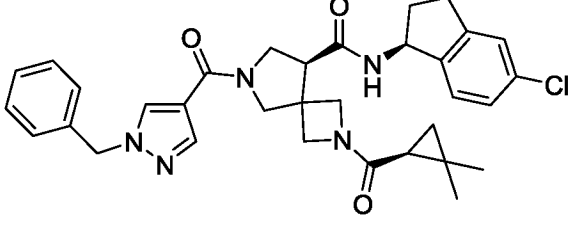
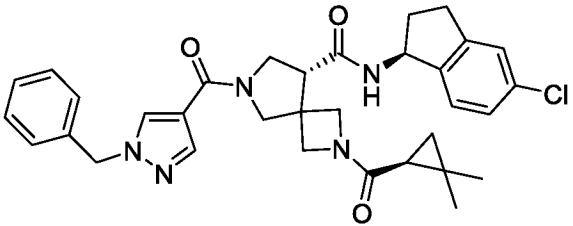
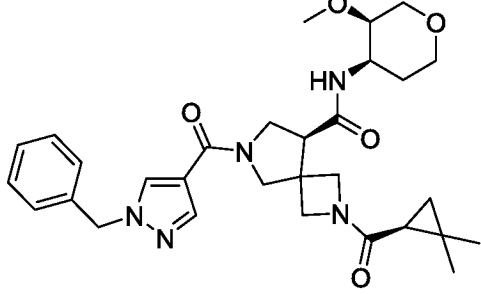


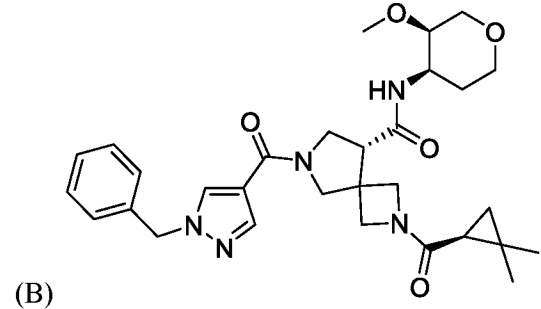
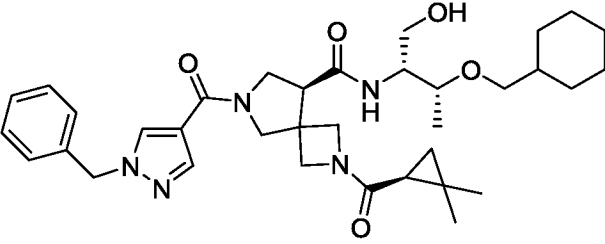
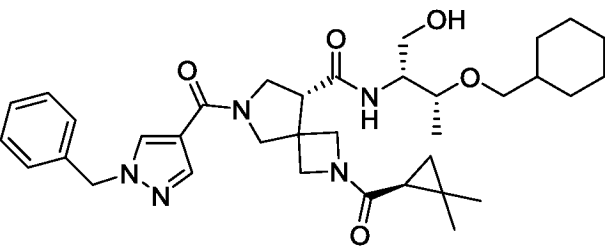
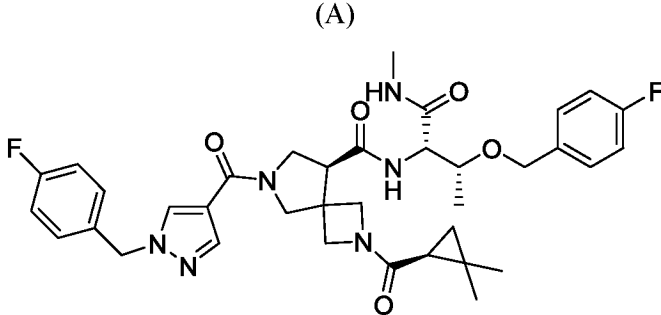
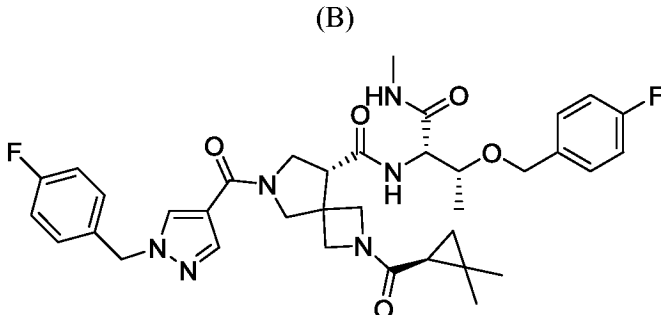
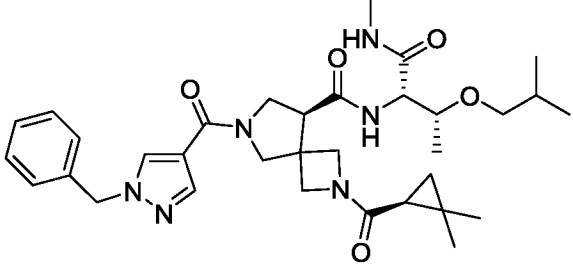


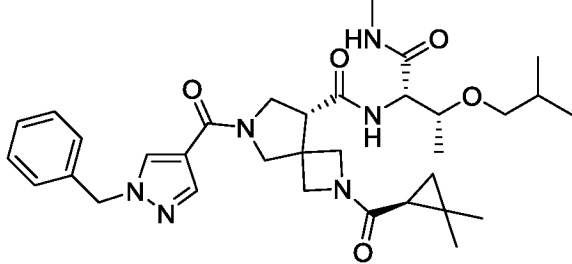
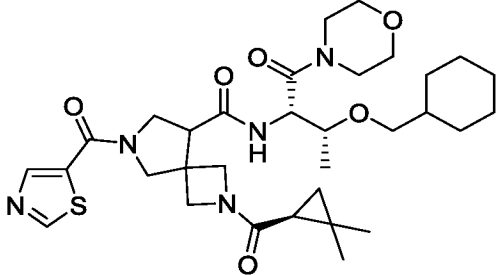
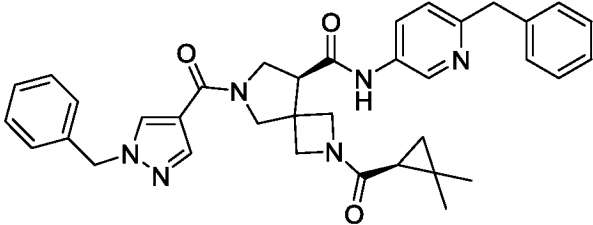
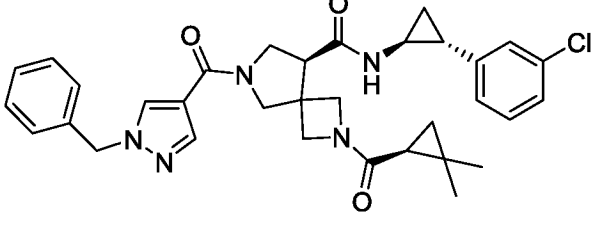
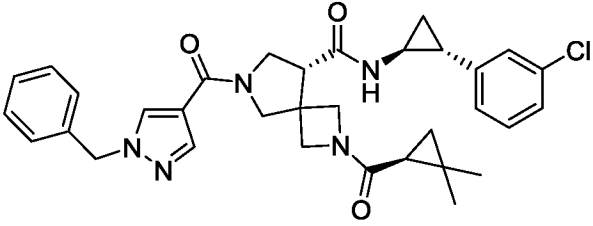
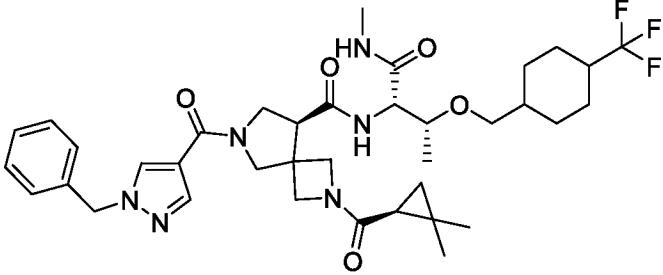
	<p>(B)</p>  <p>Detailed description: This chemical structure features a central bicyclic core consisting of a piperidine ring fused to a pyrrolidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a morpholinomethyl group (-CH₂-morpholine). The pyrrolidine nitrogen is substituted with a tert-butyl carbonyl group (-C(=O)-C(CH₃)₃). The 2-position of the piperidine ring is substituted with a 1H-imidazole-4-ylmethyl group (-CH₂-imidazole). The 4-position of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-) which is further linked to a chiral auxiliary: a 1-methyl-2-(cyclohexylmethoxy)ethyl group. The auxiliary is attached via a dashed bond to the piperidine ring and a solid wedge to the carbonyl carbon. The auxiliary's methyl group is on a dashed bond, and its cyclohexylmethoxy group is on a solid wedge.</p>
<p>I-122</p>	<p>(A)</p>  <p>Detailed description: This chemical structure is similar to (B) but lacks the morpholinomethyl group on the piperidine nitrogen. The rest of the structure, including the bicyclic core, tert-butyl carbonyl, imidazole, and the 1-methyl-2-(cyclohexylmethoxy)ethyl auxiliary, is identical to structure (B).</p> <p>(B)</p>  <p>Detailed description: This chemical structure is identical to structure (A), but the auxiliary is attached to the piperidine ring via a solid wedge and the methyl group is on a solid wedge.</p>
<p>I-123</p>	<p>(A)</p>  <p>Detailed description: This chemical structure is identical to structure (B) of I-122, featuring the morpholinomethyl group on the piperidine nitrogen and the 1-methyl-2-(cyclohexylmethoxy)ethyl auxiliary attached via a dashed bond.</p> <p>(B)</p>  <p>Detailed description: This chemical structure is identical to structure (A) of I-123, featuring the morpholinomethyl group on the piperidine nitrogen and the 1-methyl-2-(cyclohexylmethoxy)ethyl auxiliary attached via a solid wedge.</p>
<p>I-124</p>	 <p>Detailed description: This chemical structure features a bicyclic core of a piperidine ring fused to a pyrrolidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a methyl group (-CH₃) and a carbonyl group (-C(=O)-) which is linked to a 1-phenylethyl auxiliary (-CH(CH₃)-O-Ph). The auxiliary is attached via a dashed bond to the piperidine ring and a solid wedge to the carbonyl carbon. The auxiliary's methyl group is on a solid wedge, and its phenyl group is on a dashed bond. The pyrrolidine nitrogen is substituted with a tert-butyl carbonyl group (-C(=O)-C(CH₃)₃). The 2-position of the piperidine ring is substituted with a 1H-imidazole-4-ylmethyl group (-CH₂-imidazole).</p>

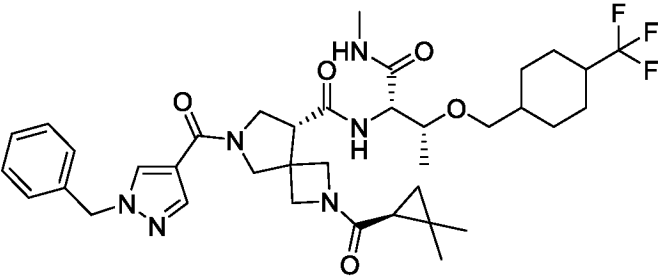
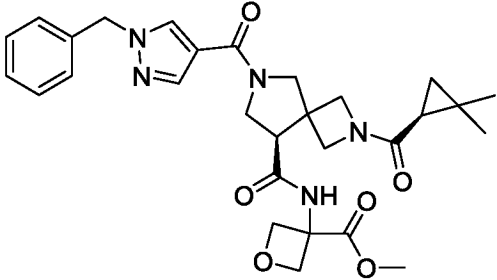
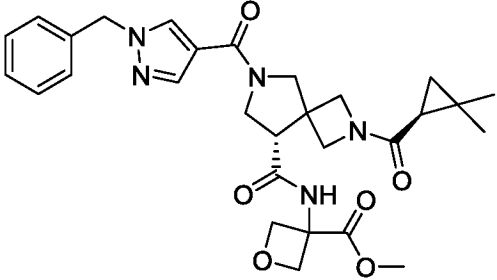
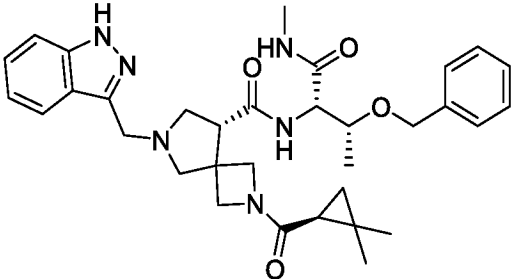
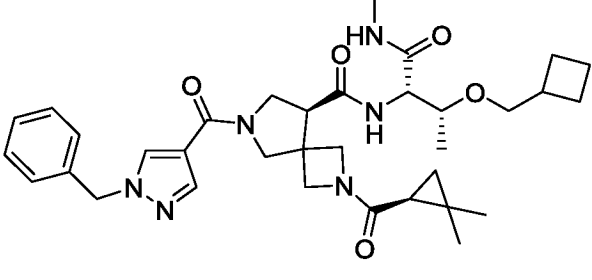
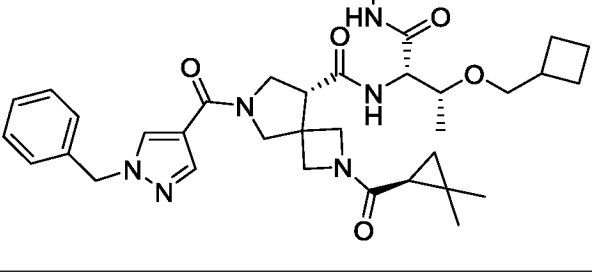




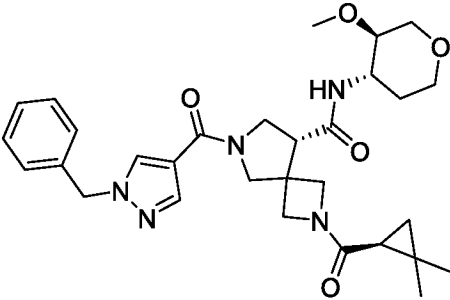
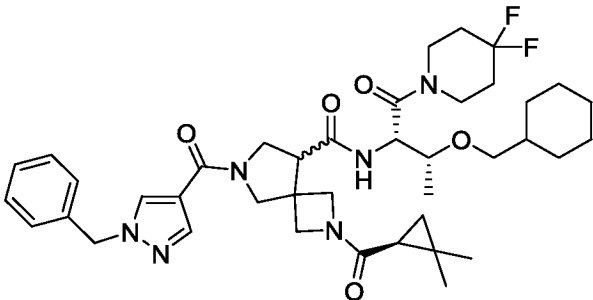
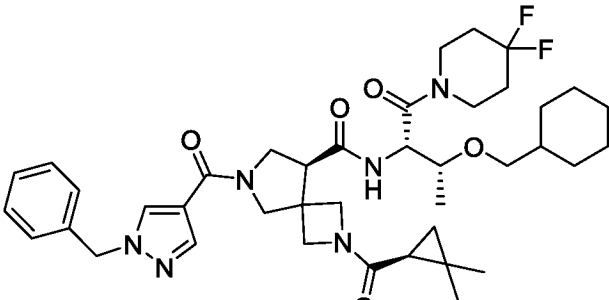
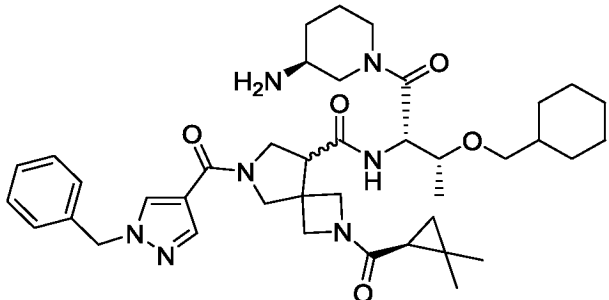
<p>I-131</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-132</p>	
<p>I-133</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-134</p>	<p>(A)</p> 

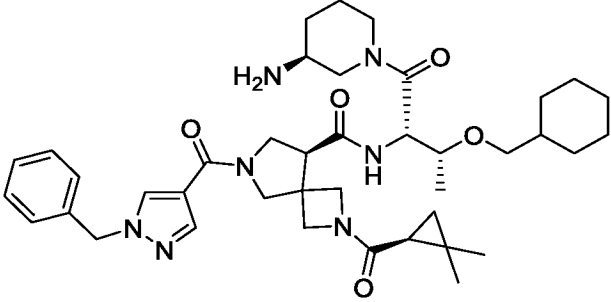
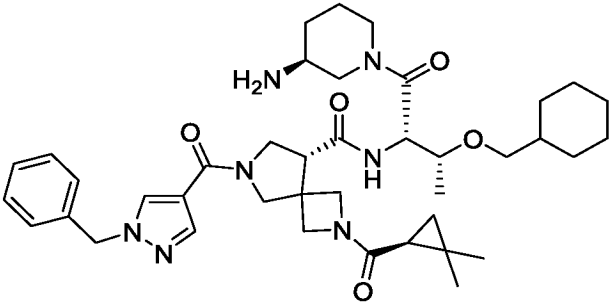
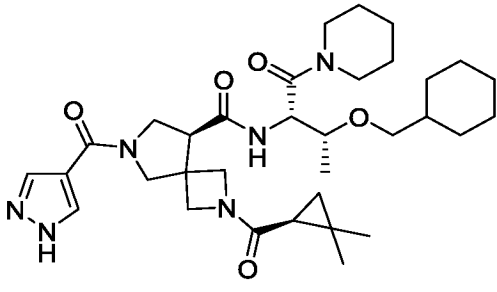
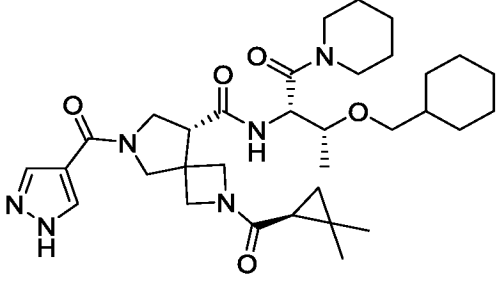
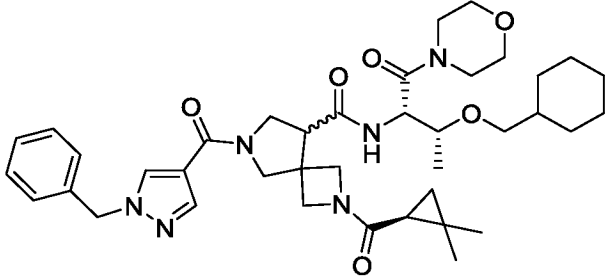
	<p>(B)</p>  <p>Detailed description: A bicyclic core consisting of a piperidine ring fused to a pyrrolidine ring. The piperidine nitrogen is substituted with a benzimidazole ring (4-benzyl-1H-imidazole-2-carbonyl). The pyrrolidine nitrogen is substituted with a tert-butyl group. A morpholine ring is attached to the piperidine ring via its nitrogen atom, which is also substituted with a methyl group. The morpholine ring is connected to the piperidine ring through a carbonyl group.</p>
<p>I-135</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p>  <p>Detailed description: Similar to the structure in the first row, but the morpholine ring is replaced by a 2-hydroxyethyl chain that is further substituted with a cyclohexyl group. The stereochemistry of the hydroxyl group and the cyclohexyl group is indicated with dashed and wedged bonds.</p>
<p>I-136</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p>  <p>Detailed description: Similar to the structure in the first row, but the morpholine ring is replaced by a 2-methyl-2-(4-fluorophenoxy)ethyl chain. The stereochemistry of the methyl group and the fluoro group is indicated with dashed and wedged bonds.</p>
<p>I-137</p>	<p>(A)</p>  <p>Detailed description: Similar to the structure in the first row, but the morpholine ring is replaced by a 2-methyl-2-isopropoxyethyl chain. The stereochemistry of the methyl group and the isopropoxy group is indicated with dashed and wedged bonds.</p>

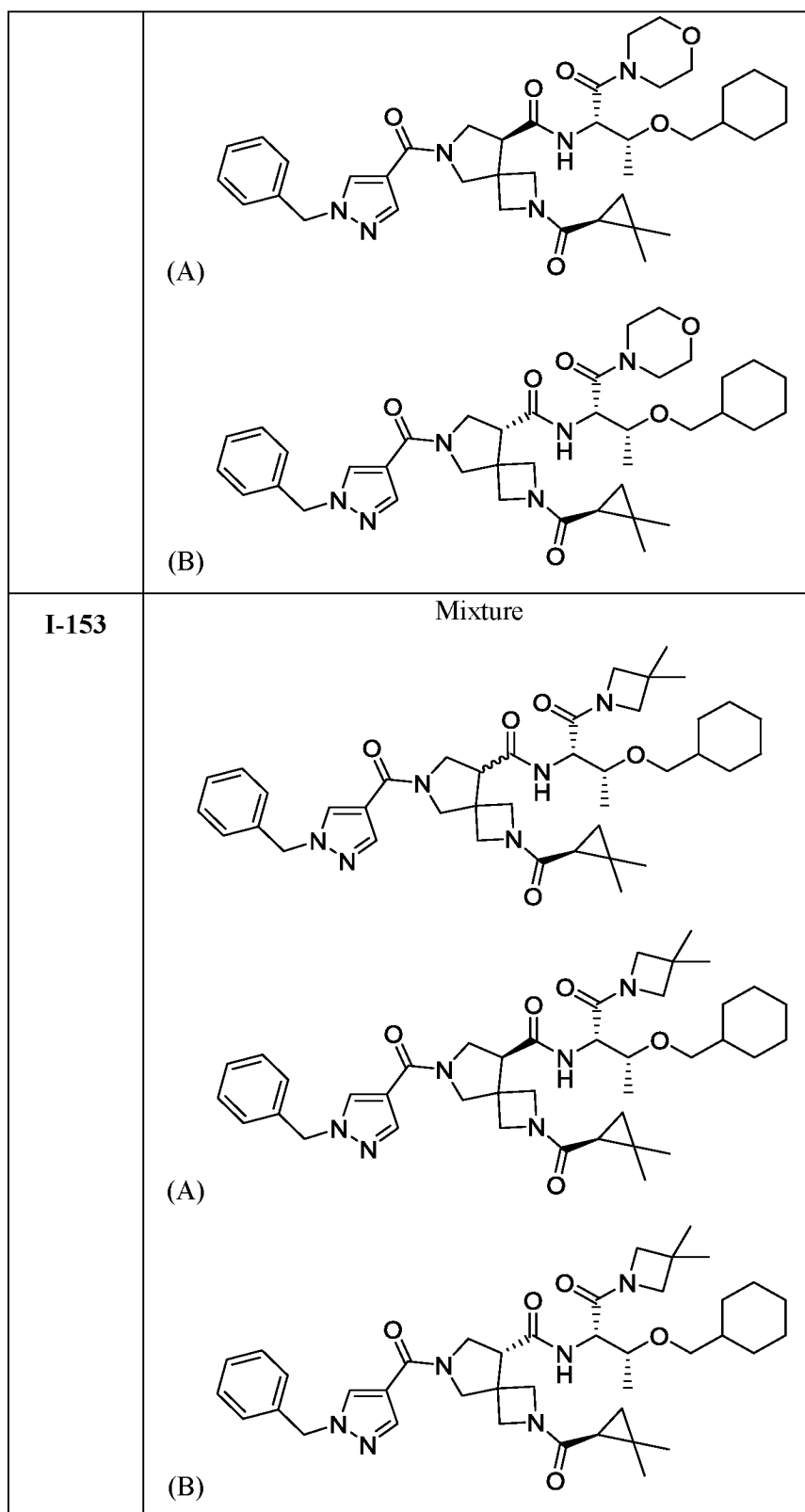
	<p>(B)</p> 
I-138	
I-139	
I-140	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
I-141	<p>(A)</p>  <p>(B)</p>

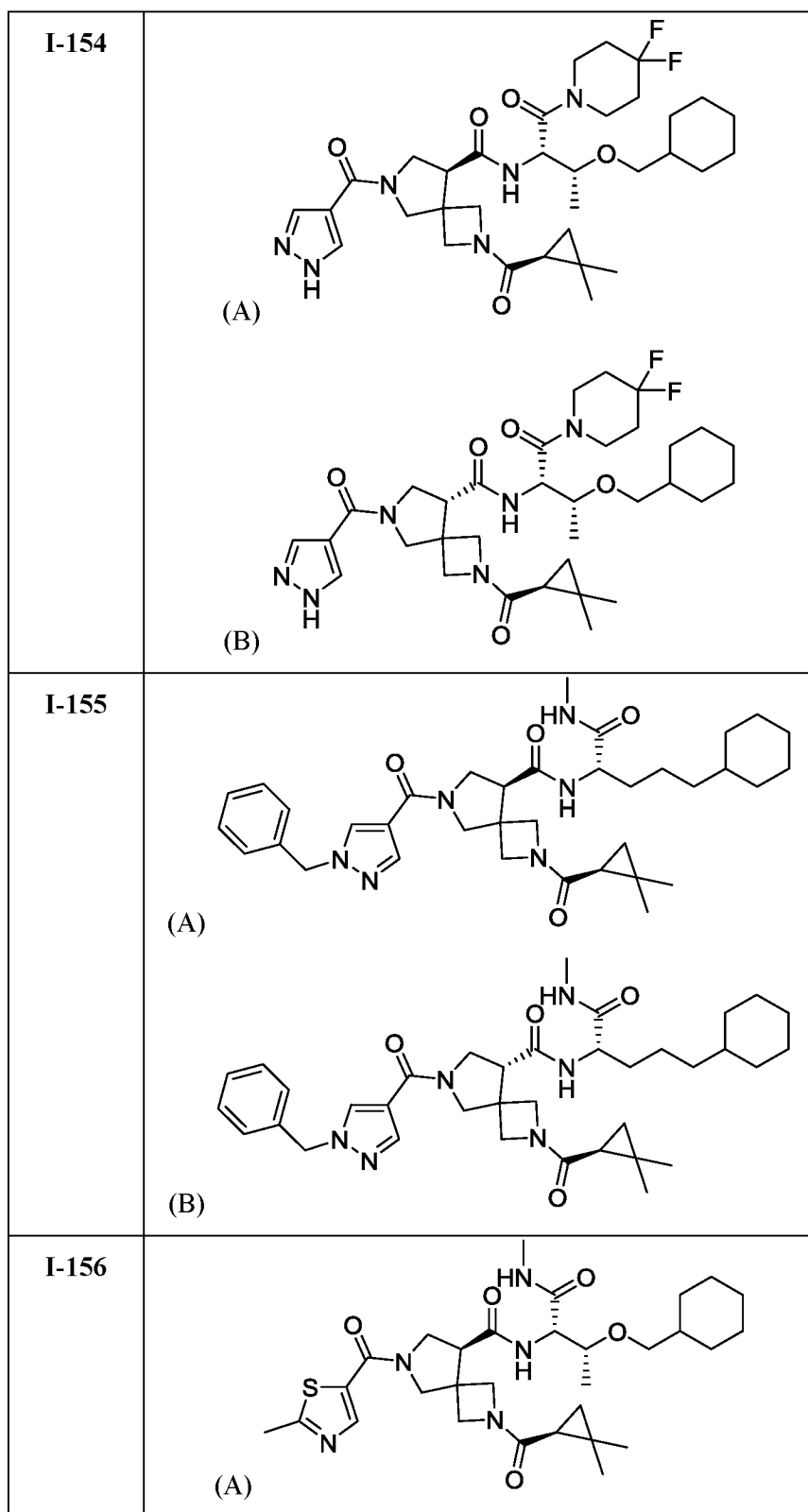
	
<p>I-142</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-143</p>	
<p>I-144</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 

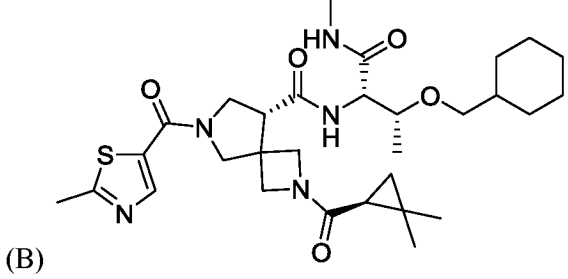
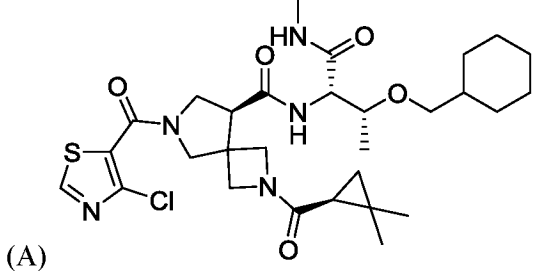
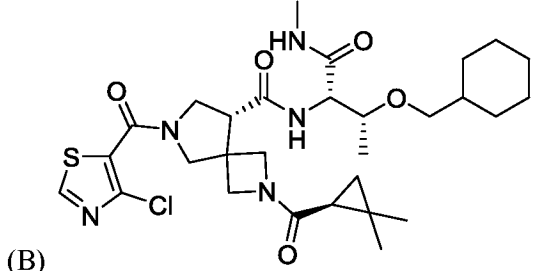
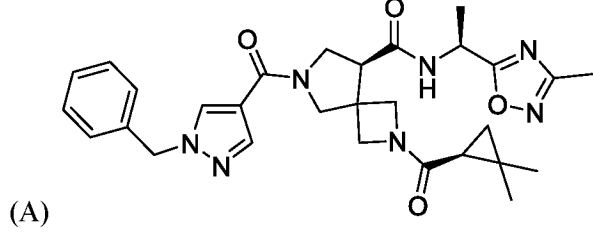
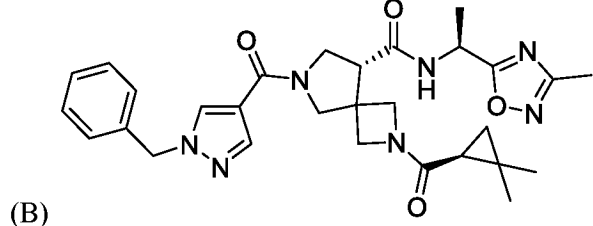
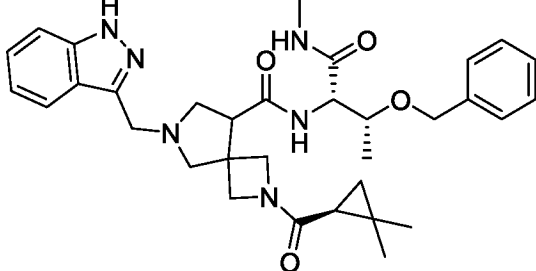
<p>I-145</p>	<p>(A)</p> <p>(B)</p>
<p>I-146</p>	
<p>I-147</p>	
<p>I-148</p>	<p>(A)</p>

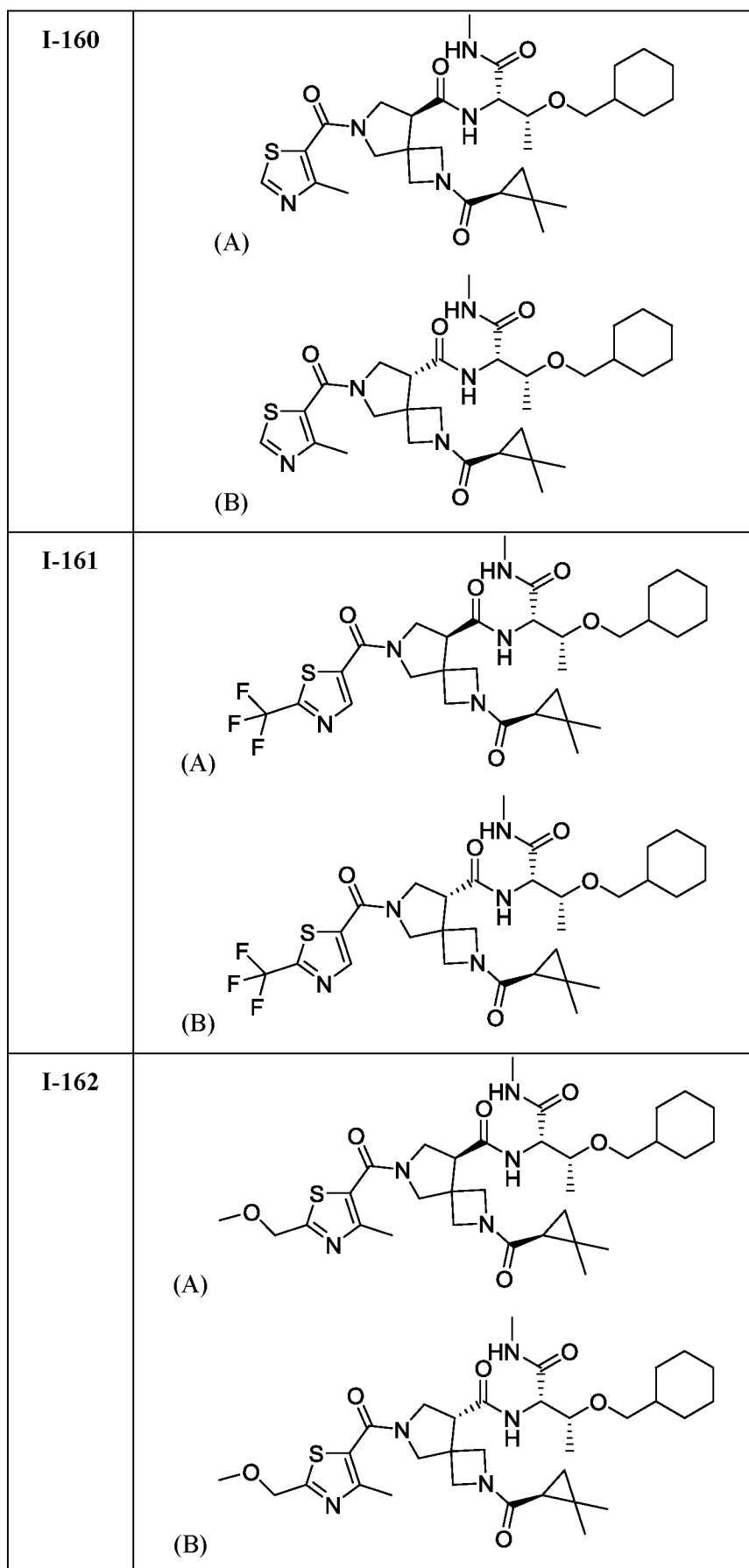
	<p>(B)</p>  <p>Chemical structure (B) is a complex molecule featuring a benzimidazole ring system connected to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a cyclopropane ring and a morpholine ring. The morpholine ring has a methyl group attached to its oxygen atom.</p>
<p>I-149</p>	<p>Mixture</p>  <p>(A)</p>  <p>(B)</p> <p>Chemical structure (A) is a complex molecule featuring a benzimidazole ring system connected to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a cyclopropane ring and a piperazine ring. The piperazine ring has two fluorine atoms attached to its nitrogen atoms. The piperidine ring is also substituted with a cyclohexane ring.</p> <p>Chemical structure (B) is a complex molecule featuring a benzimidazole ring system connected to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a cyclopropane ring and a piperazine ring. The piperazine ring has two fluorine atoms attached to its nitrogen atoms. The piperidine ring is also substituted with a cyclohexane ring.</p>
<p>I-150</p>	<p>Mixture</p>  <p>Chemical structure is a complex molecule featuring a benzimidazole ring system connected to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a cyclopropane ring and a piperazine ring. The piperazine ring has two fluorine atoms attached to its nitrogen atoms. The piperidine ring is also substituted with a cyclohexane ring.</p>

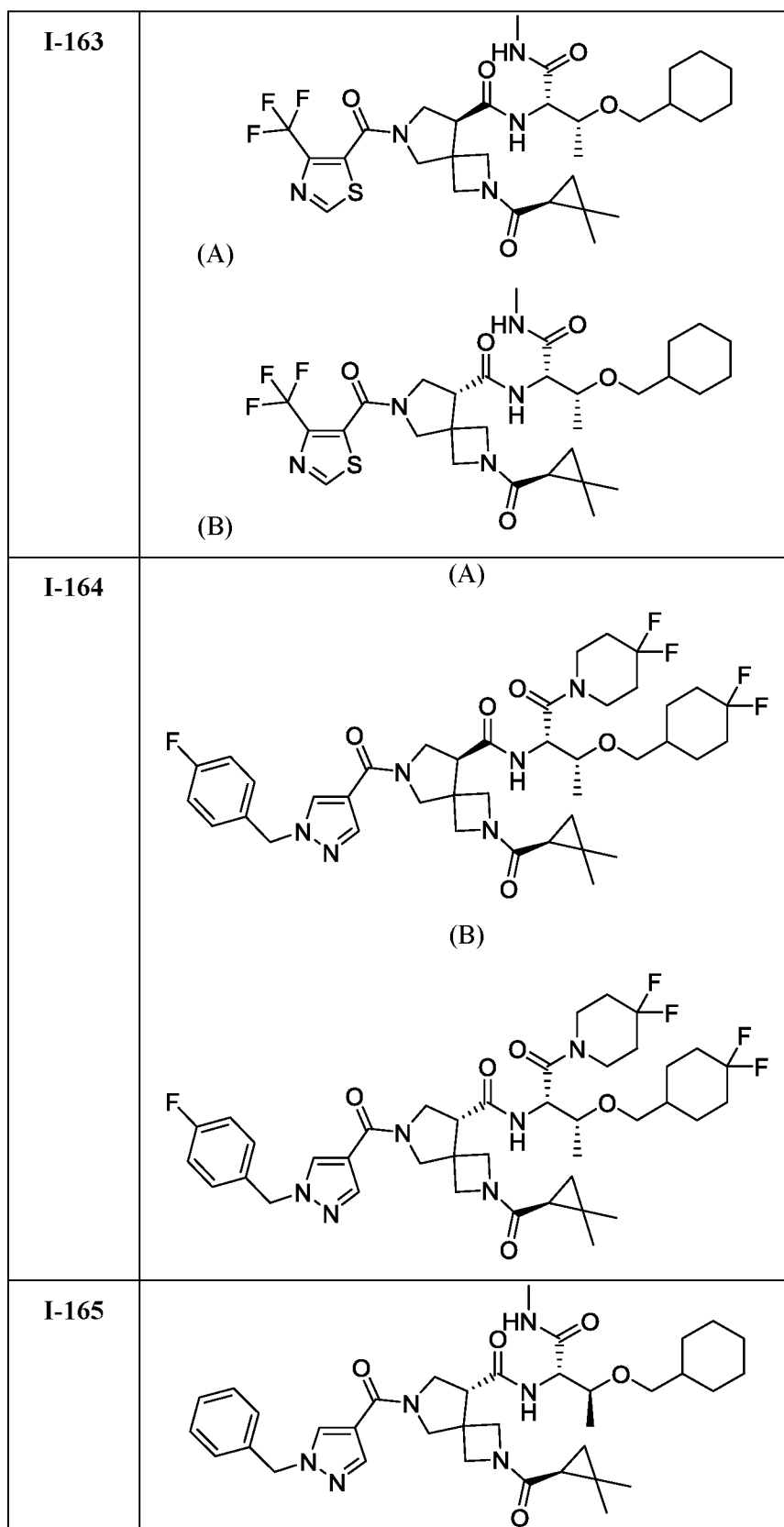
	<p>(A)</p>  <p>(B)</p>  <p>Detailed description: This row shows two enantiomers of compound I-151, labeled (A) and (B). Both structures feature a central bicyclic core consisting of a 5-membered imidazolidine ring fused to a 6-membered piperidine ring. The imidazolidine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The piperidine ring is substituted with a carbonyl group and a side chain. The side chain consists of a methylene group, a chiral center (indicated with a dashed bond), another methylene group, and a cyclohexyl ring. The carbonyl group on the piperidine ring is linked to a piperazine ring with a primary amine group (H₂N).</p>
<p>I-151</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p>  <p>Detailed description: This row shows two enantiomers of compound I-151, labeled (A) and (B). The structures are similar to those in the first row, but the side chain is different. It consists of a methylene group, a chiral center (dashed bond), another methylene group, and a cyclohexyl ring. The carbonyl group on the piperidine ring is linked to a piperazine ring with a secondary amine group (N).</p>
<p>I-152</p>	<p>Mixture</p>  <p>Detailed description: This row shows a mixture of compound I-152. The structure is similar to the previous rows, but the side chain is different. It consists of a methylene group, a chiral center (dashed bond), another methylene group, and a cyclohexyl ring. The carbonyl group on the piperidine ring is linked to a morpholine ring.</p>

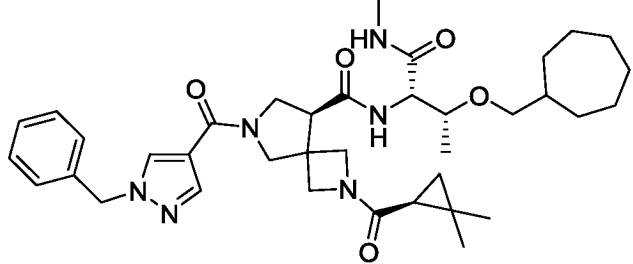
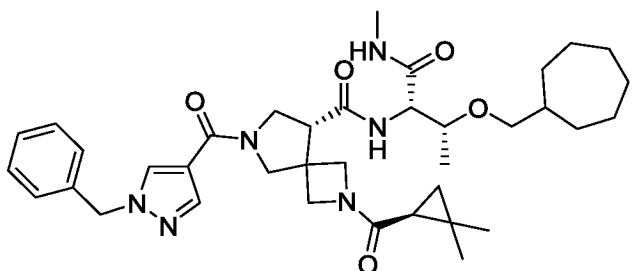
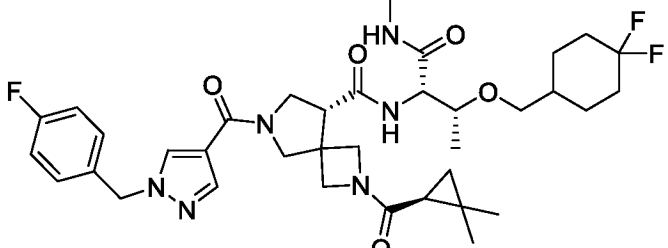
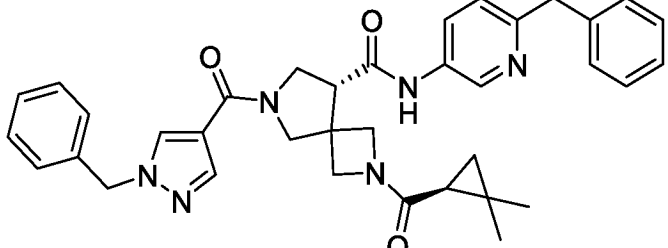
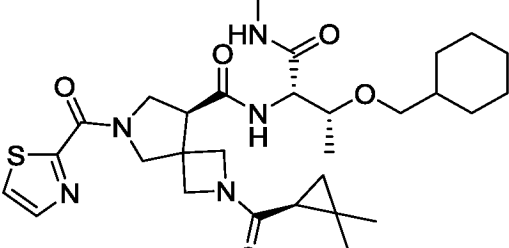
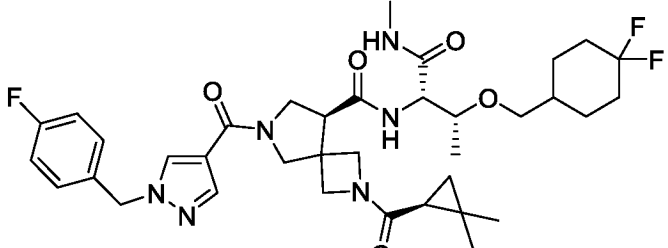


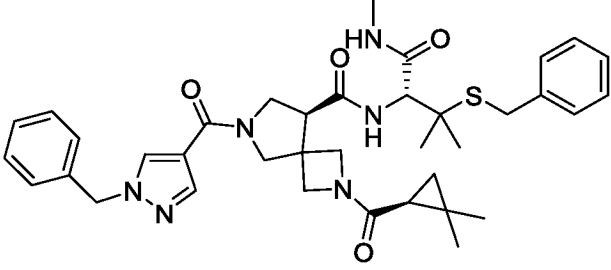
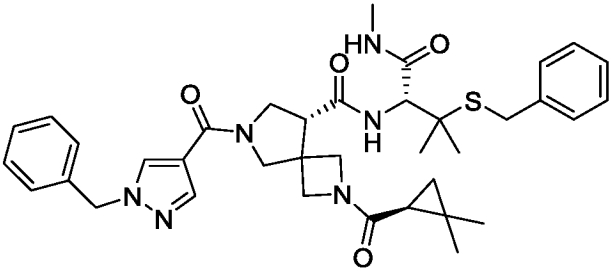
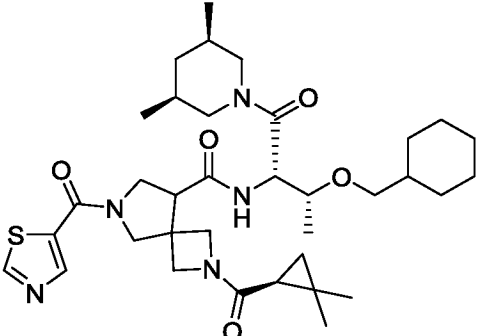
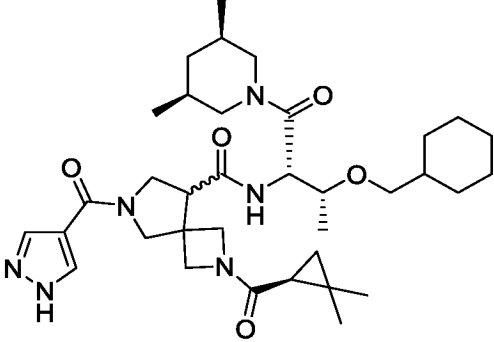
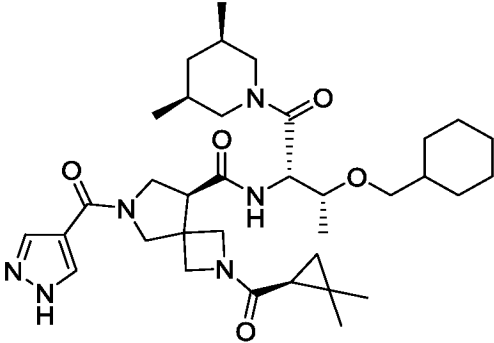


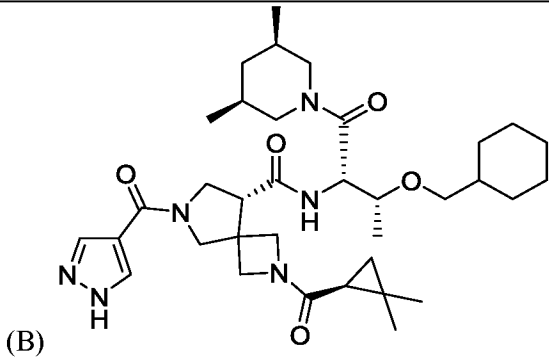
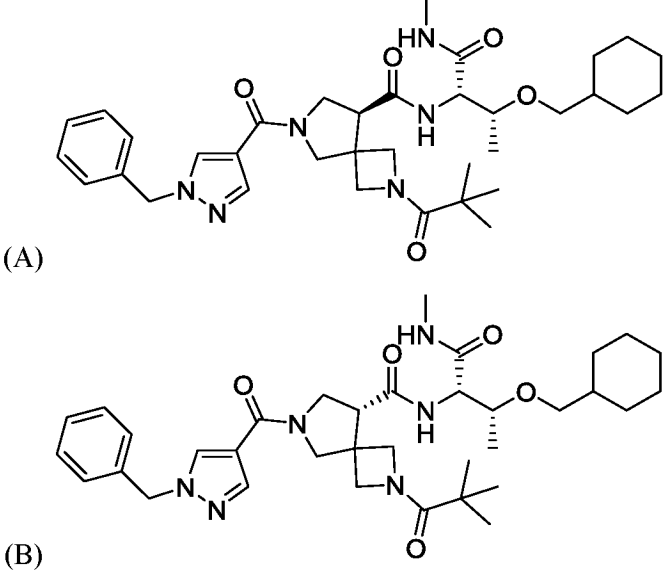
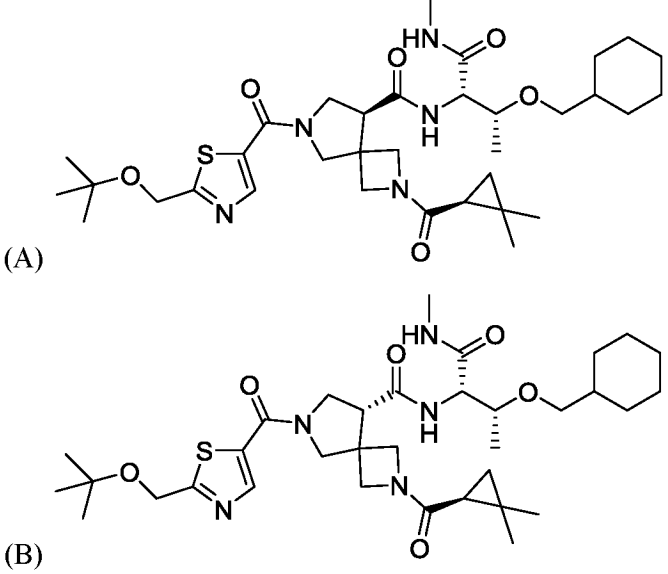
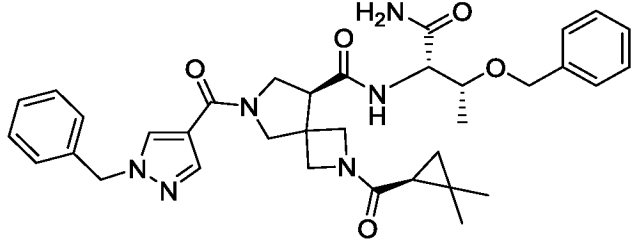
	 <p>(B)</p>
I-157	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p>
I-158	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p>
I-159	

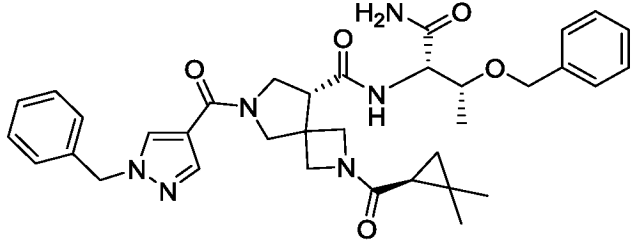
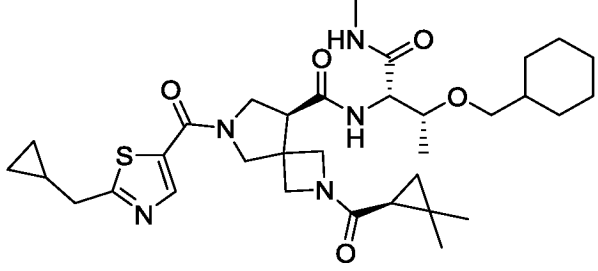
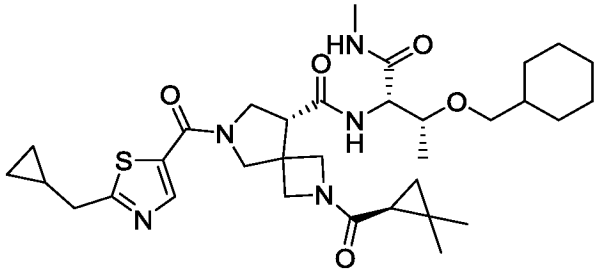
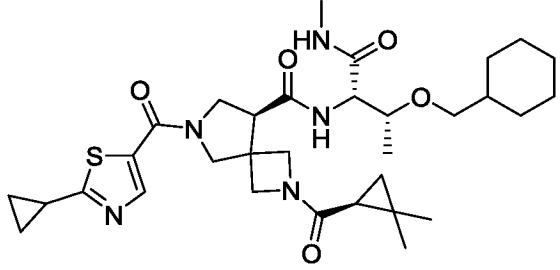
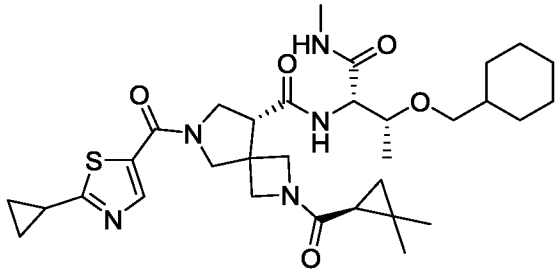
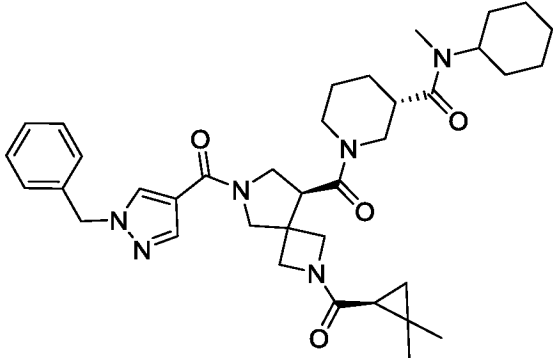


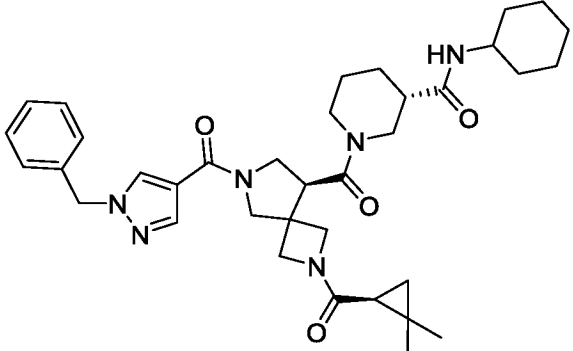
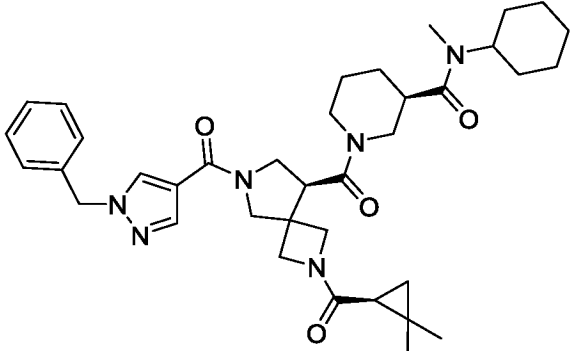
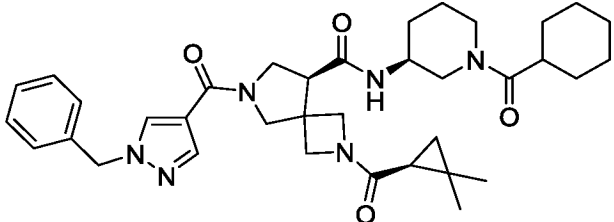
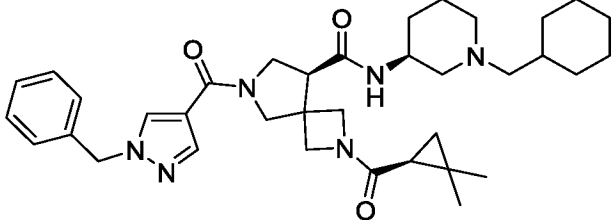
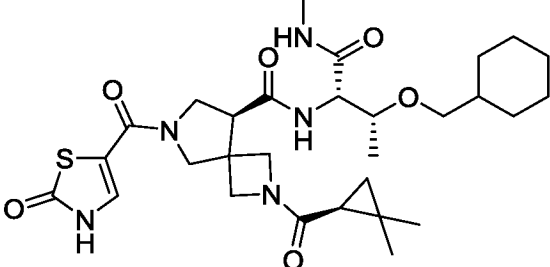
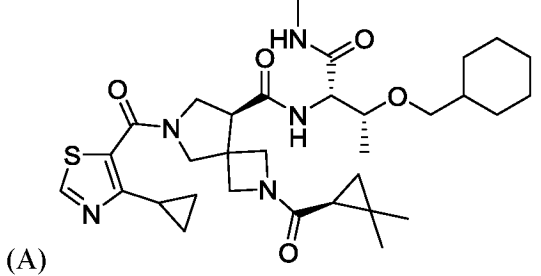


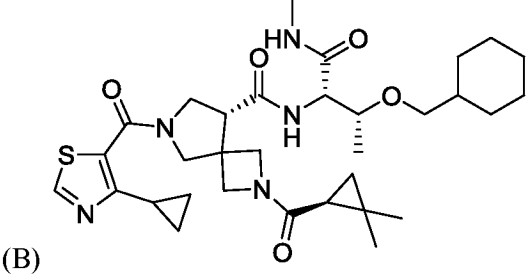
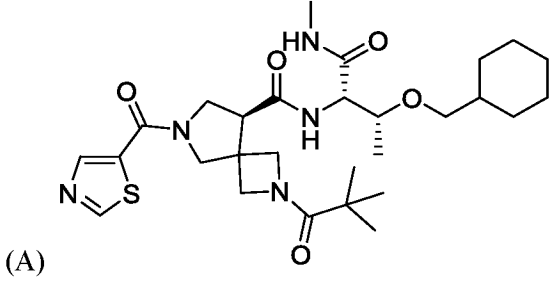
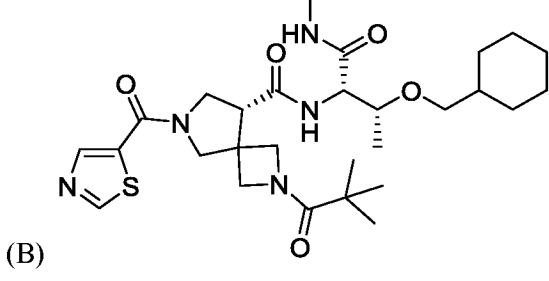
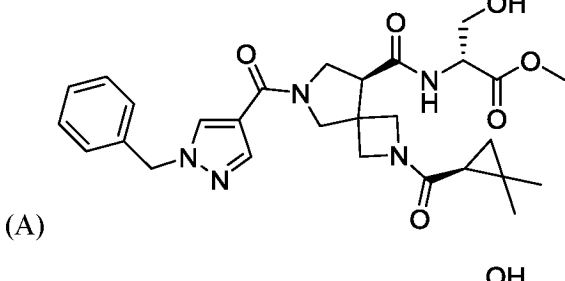
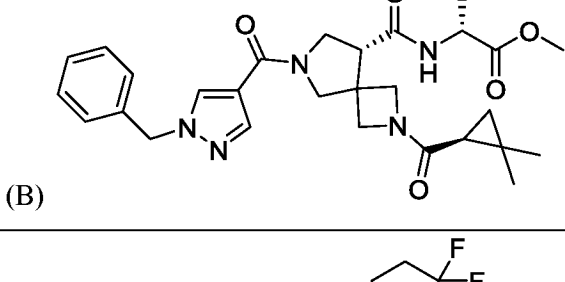
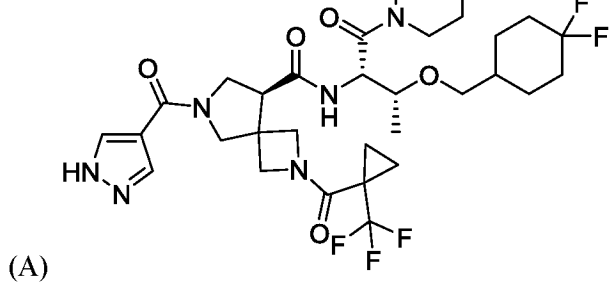
<p>I-166</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-167</p>	
<p>I-168</p>	
<p>I-169</p>	
<p>I-170</p>	

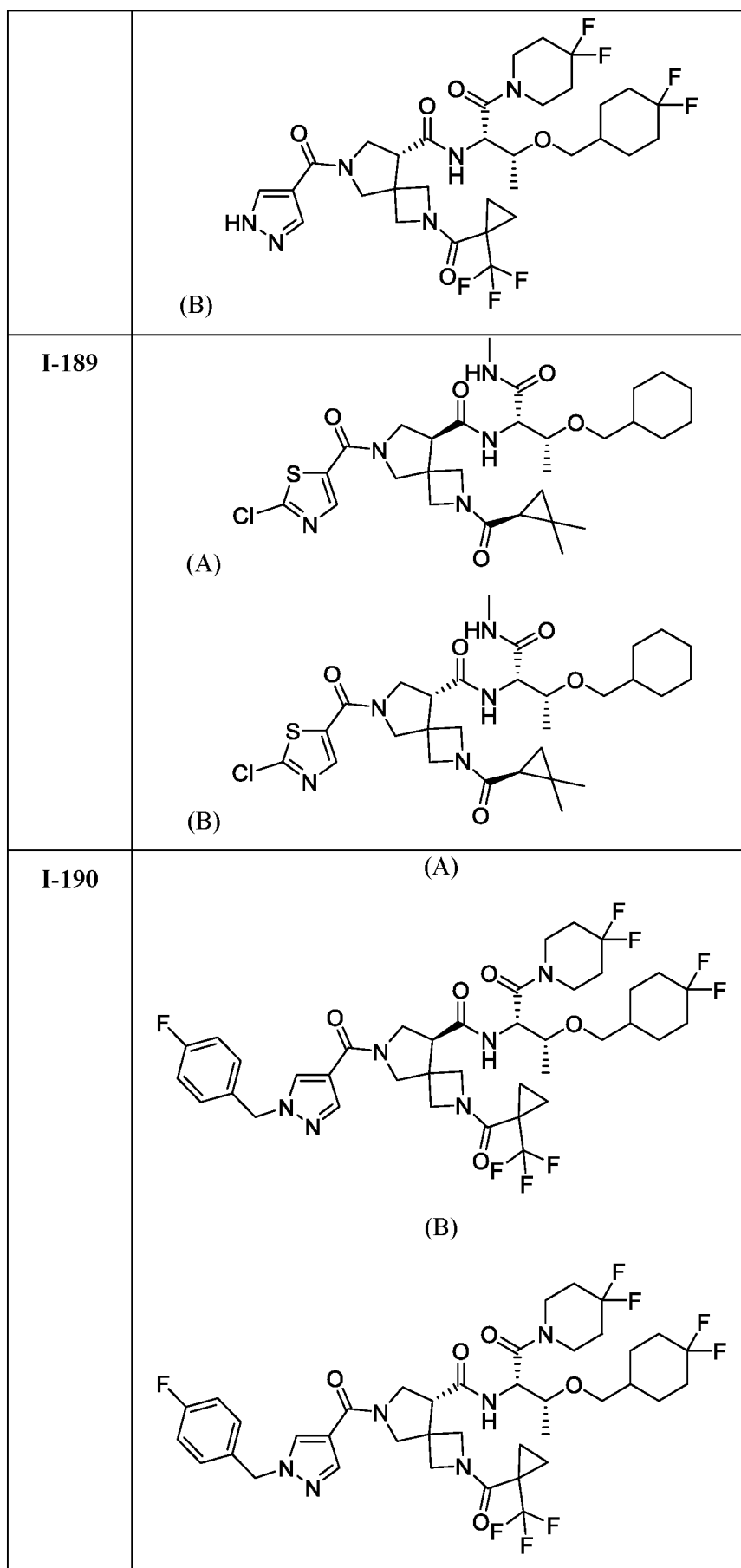
<p>I-171</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-172</p>	
<p>I-173</p>	<p>Mixture</p>  <p>(A)</p> 

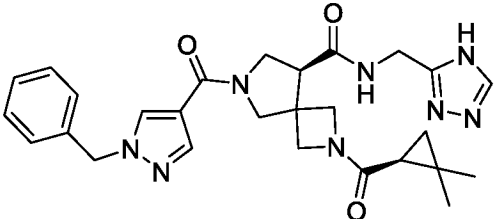
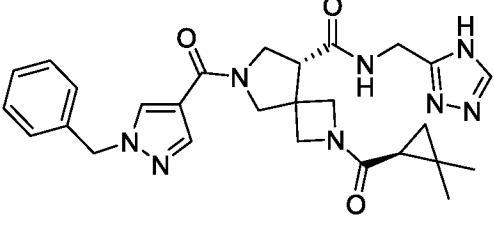
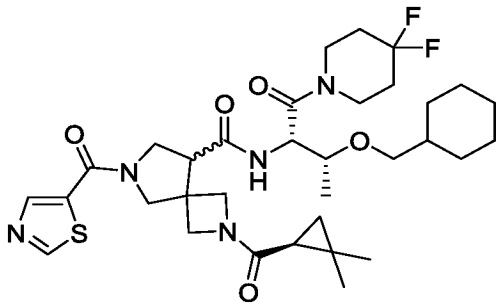
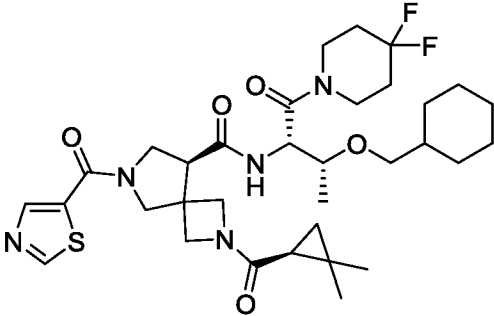
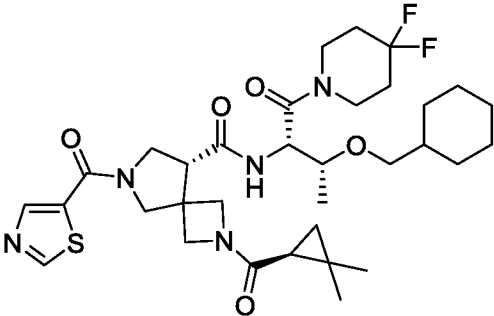
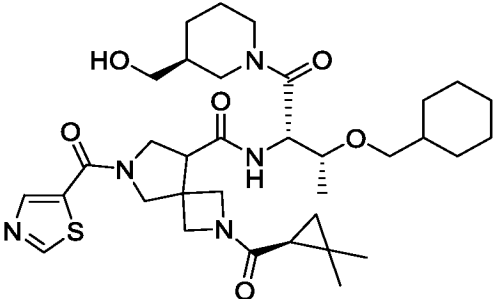
	 <p>(B)</p> <p>Detailed description: This chemical structure features a central bicyclic core consisting of a piperidine ring fused to a pyrrolidine ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group at the 2-position and a methylamino group at the 4-position. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl carbonyl group at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl at the 3-position is linked to a side chain containing a cyclohexylmethoxy group. The nitrogen of the piperidine ring is substituted with a 1H-imidazole-4-ylmethyl group.</p>
I-174	 <p>(A)</p> <p>(B)</p> <p>Detailed description: Both structures (A) and (B) share the same bicyclic core as structure (B) in the previous row. The piperidine ring is substituted with a methylamino group at the 4-position. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl carbonyl group at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl at the 3-position is linked to a side chain containing a cyclohexylmethoxy group. The nitrogen of the piperidine ring is substituted with a 1H-imidazole-4-ylmethyl group. Structure (A) has a methyl group on the nitrogen of the imidazole ring, while structure (B) has a methyl group on the nitrogen of the piperidine ring.</p>
I-175	 <p>(A)</p> <p>(B)</p> <p>Detailed description: Both structures (A) and (B) share the same bicyclic core as structure (B) in the previous row. The piperidine ring is substituted with a methylamino group at the 4-position. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl carbonyl group at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl at the 3-position is linked to a side chain containing a cyclohexylmethoxy group. The nitrogen of the piperidine ring is substituted with a 2-(tert-butoxymethyl)thiazole-5-ylmethyl group. Structure (A) has a methyl group on the nitrogen of the thiazole ring, while structure (B) has a methyl group on the nitrogen of the piperidine ring.</p>
I-176	 <p>(A)</p> <p>Detailed description: This chemical structure features the same bicyclic core as structure (B) in the previous row. The piperidine ring is substituted with a methylamino group at the 4-position. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl carbonyl group at the 2-position and a carbonyl group at the 3-position. The carbonyl at the 3-position is linked to a side chain containing a benzylmethoxy group. The nitrogen of the piperidine ring is substituted with a 1H-imidazole-4-ylmethyl group.</p>

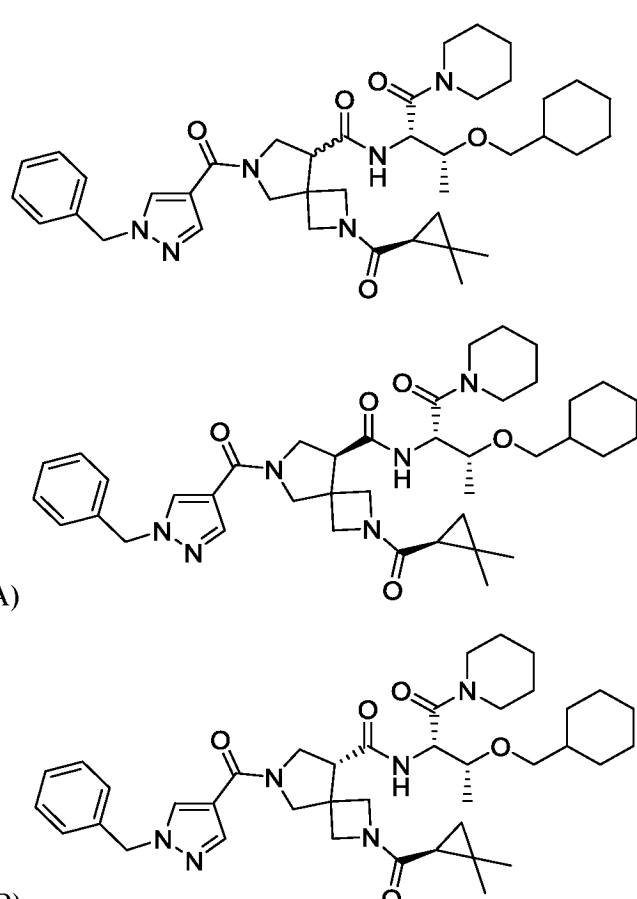
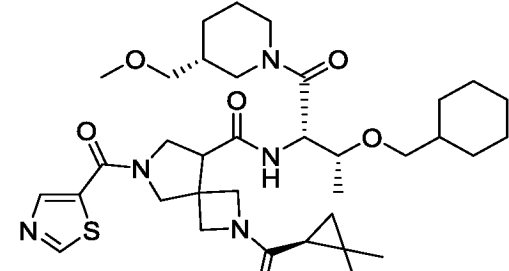
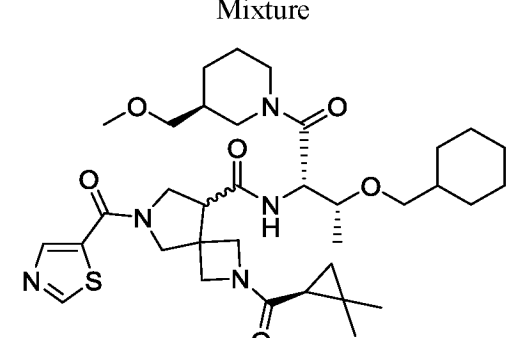
	<p>(B)</p> 
<p>I-177</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-178</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-179</p>	

I-180	
I-181	
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	 (A)

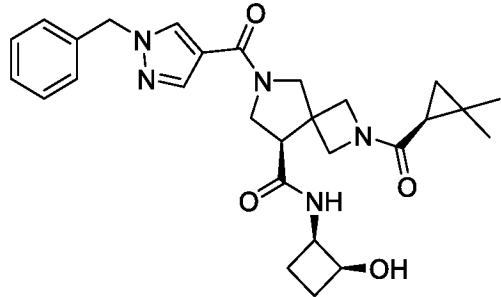
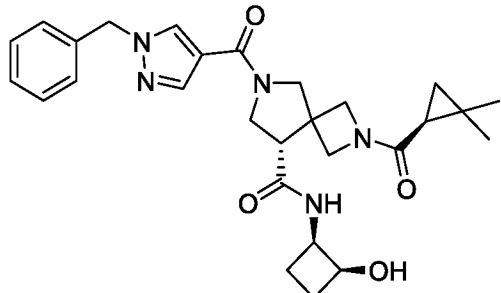
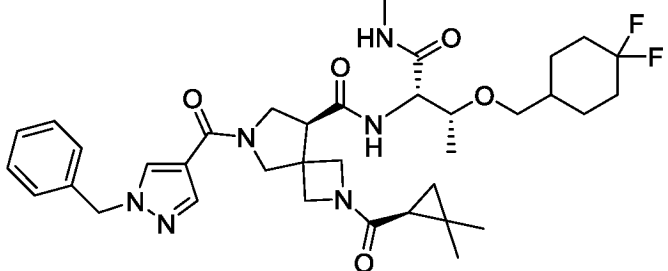
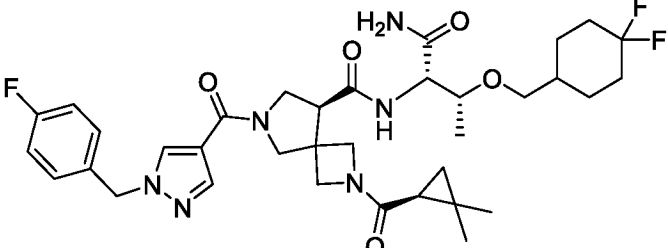
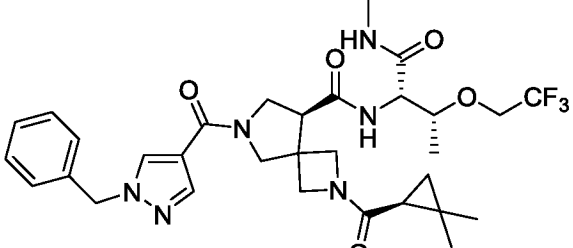
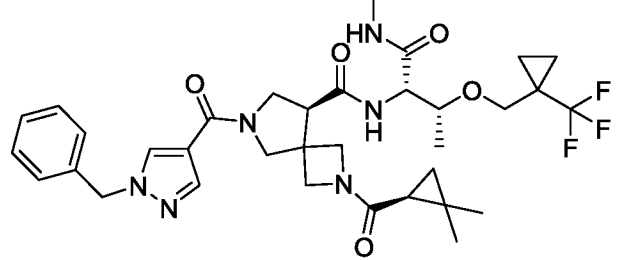
	 <p>(B)</p>
I-186	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p>
I-187	 <p>(A)</p>  <p>(B)</p>
I-188	 <p>(A)</p>

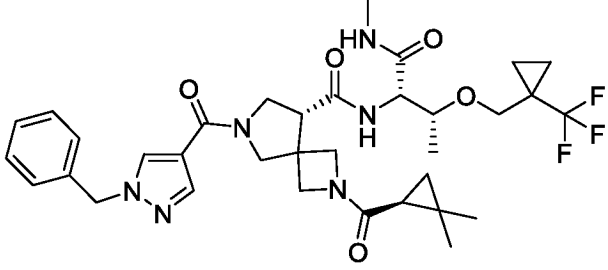
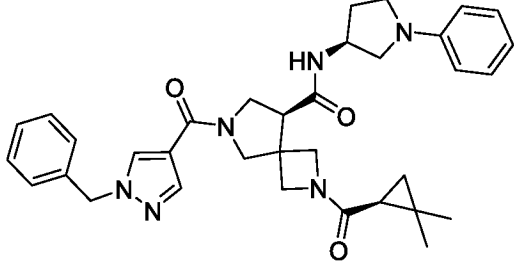
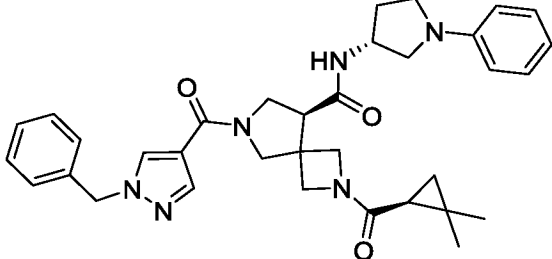
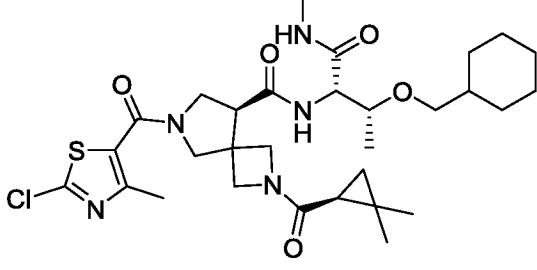
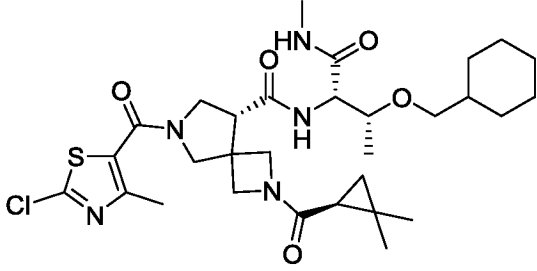
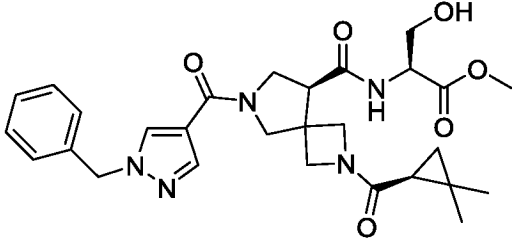


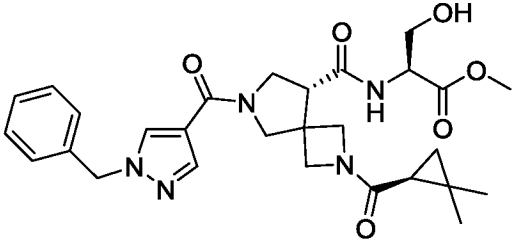
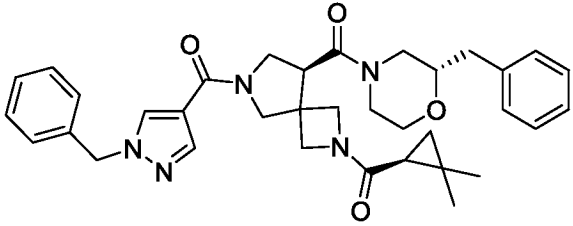
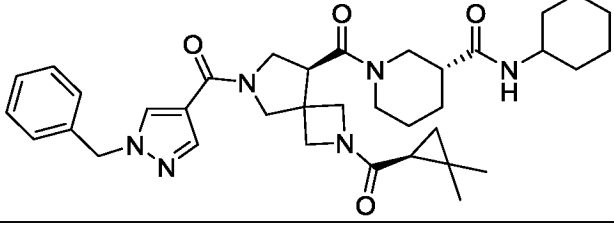
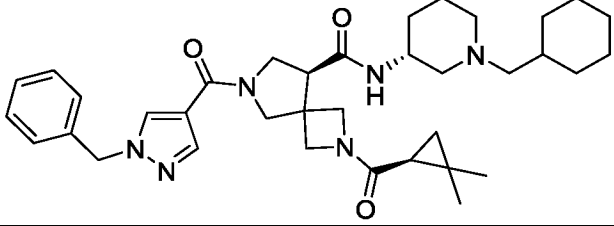
<p>I-191</p>	<p>(A) </p> <p>(B) </p>
<p>I-192</p>	<p>Mixture </p> <p>(A) </p> <p>(B) </p>
<p>I-193</p>	

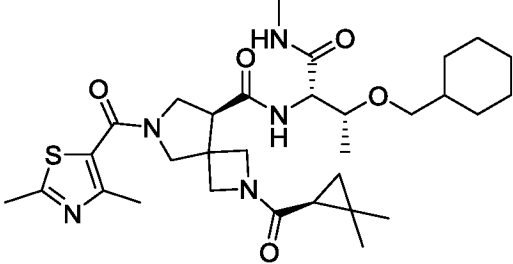
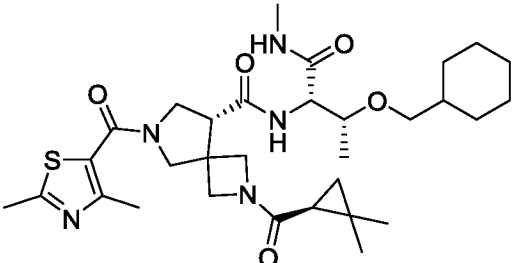
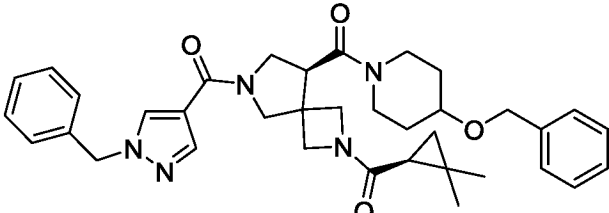
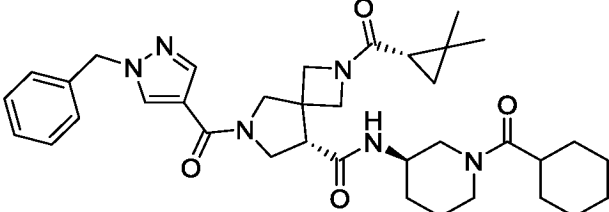
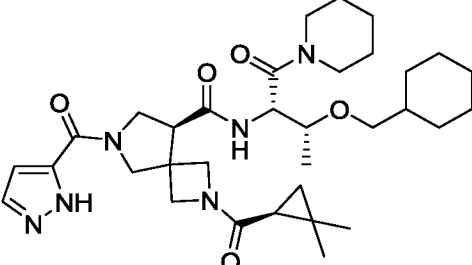
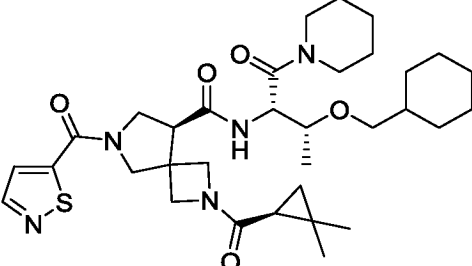
<p>I-194</p>	<p>Mixture</p>  <p>(A)</p> <p>(B)</p> <p>Detailed description: This entry shows a mixture of two diastereomers, (A) and (B), of a complex molecule. The core is a bicyclic system consisting of a piperidine ring fused to a pyrrolidine ring. The piperidine ring is substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a cyclopropylmethyl group. A side chain is attached to the piperidine ring, consisting of a methylene group, a carbonyl group, a methylene group, and a cyclohexylmethoxy group. The stereochemistry at the chiral centers is indicated by wedged and dashed bonds.</p>
<p>I-195</p>	 <p>Detailed description: This entry shows a single chemical structure. It is similar to the mixture in I-194 but with a thiazole ring instead of an imidazole ring. The thiazole ring is substituted with a methyl group. The rest of the molecule, including the bicyclic core and the side chain, is identical to the structures in I-194.</p>
<p>I-196</p>	<p>Mixture</p>  <p>Detailed description: This entry shows a mixture of two diastereomers of a complex molecule. The core is a bicyclic system consisting of a piperidine ring fused to a pyrrolidine ring. The piperidine ring is substituted with a methoxy group and a carbonyl group. The pyrrolidine ring is substituted with a carbonyl group and a cyclopropylmethyl group. A side chain is attached to the piperidine ring, consisting of a methylene group, a carbonyl group, a methylene group, and a cyclohexylmethoxy group. The stereochemistry at the chiral centers is indicated by wedged and dashed bonds.</p>

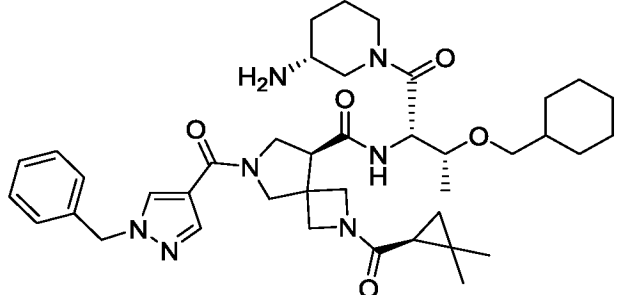
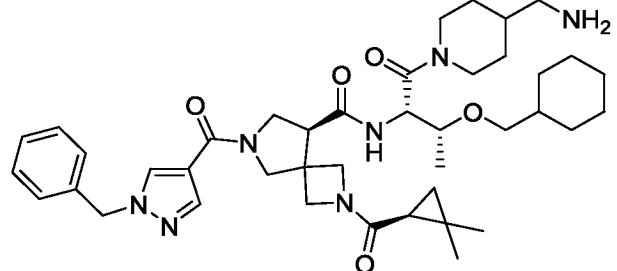
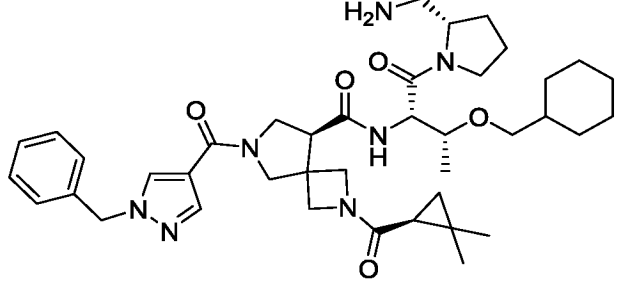
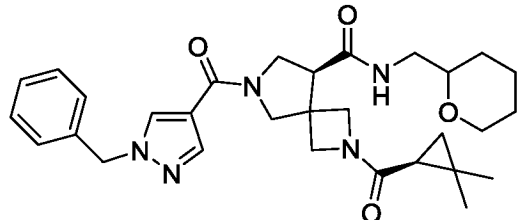
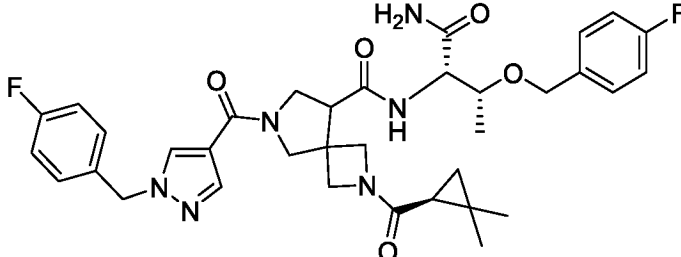
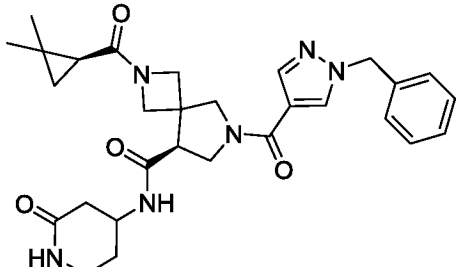
	<p>(A)</p> <p>(B)</p>
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	

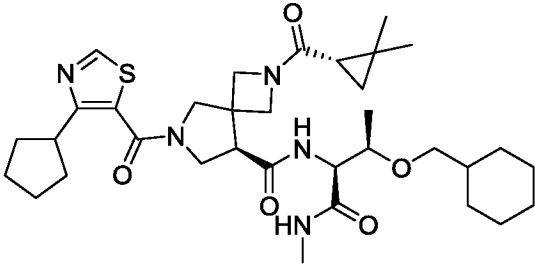
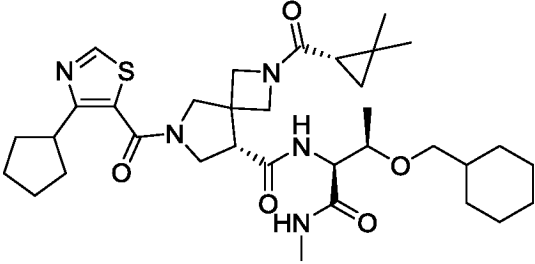
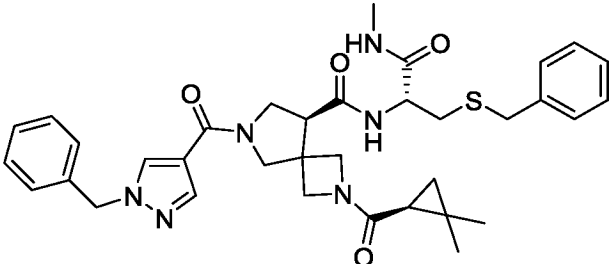
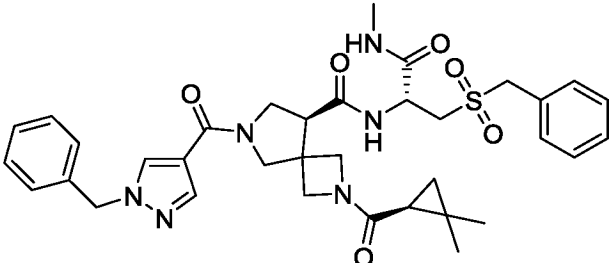
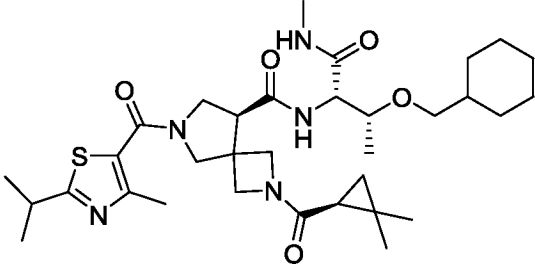
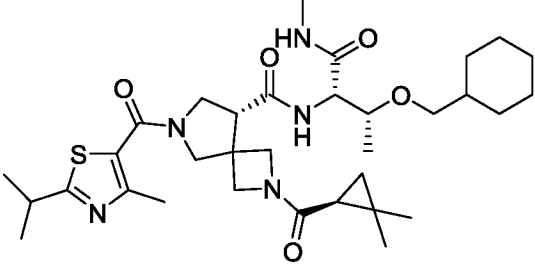
<p>I-201</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-202</p>	
<p>I-203</p>	
<p>I-204</p>	
<p>I-205</p>	<p>(A)</p> 

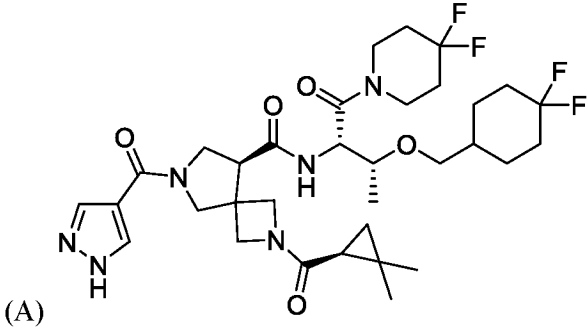
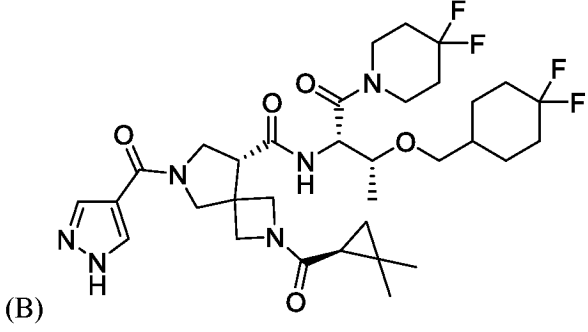
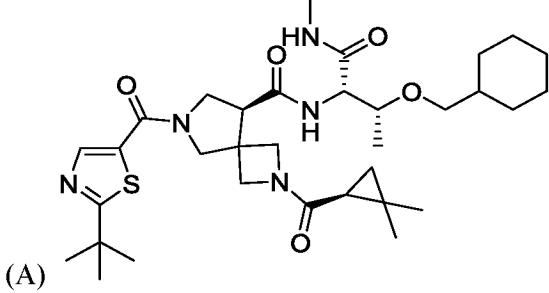
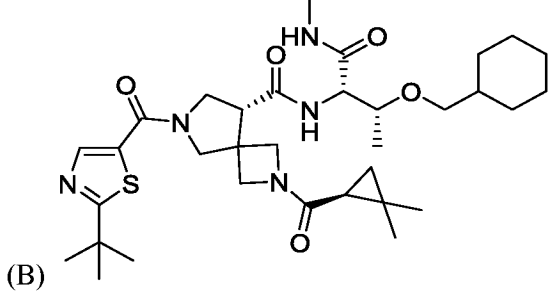
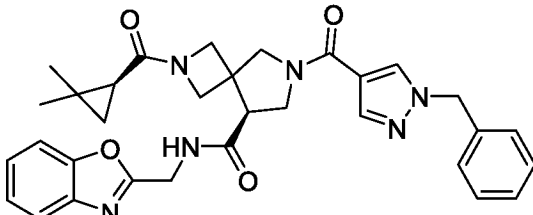
	<p>(B)</p>  <p>The structure shows a bicyclic core consisting of a piperidine ring fused to a pyrrolidine ring. A benzimidazole ring is attached to the piperidine ring via a methylene group. A tert-butyl amide group is attached to the pyrrolidine ring. A 2-(trifluoromethyl)ethoxy group is attached to the piperidine ring via an oxygen atom.</p>
<p>I-206</p>	 <p>The structure is similar to the one in row (B), but the 2-(trifluoromethyl)ethoxy group is replaced by a benzyl amide group (-NH-CH2-Ph).</p>
<p>I-207</p>	 <p>The structure is similar to the one in row (B), but the 2-(trifluoromethyl)ethoxy group is replaced by a benzyl amide group (-NH-CH2-Ph).</p>
<p>I-208</p>	<p>(A)</p>  <p>The structure is similar to the one in row (B), but the benzimidazole ring is replaced by a 4-chloro-5-methylthiazole ring, and the 2-(trifluoromethyl)ethoxy group is replaced by a cyclohexyl methoxy group (-O-CH2-C6H11).</p> <p>(B)</p>  <p>The structure is identical to the one in row (A), but the stereochemistry of the amide group is different.</p>
<p>I-209</p>	<p>(A)</p>  <p>The structure is similar to the one in row (B), but the 2-(trifluoromethyl)ethoxy group is replaced by a methyl ester group (-O-C(=O)-CH3).</p>

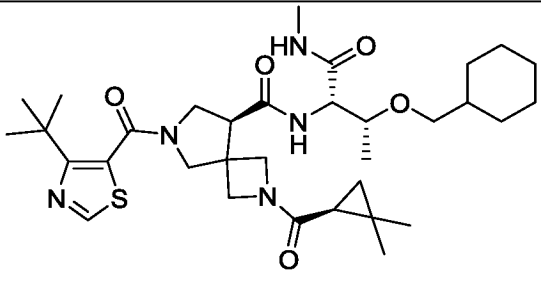
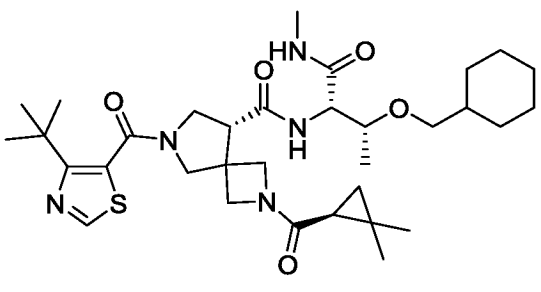
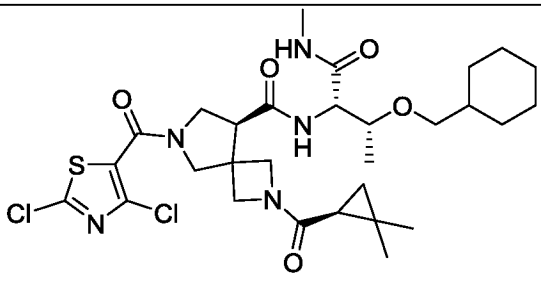
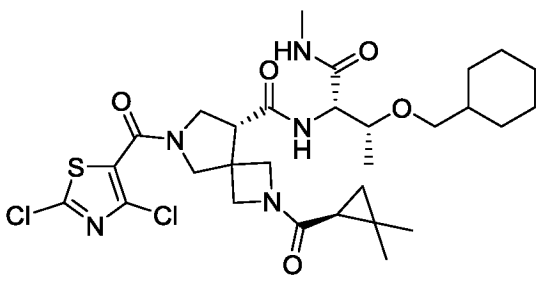
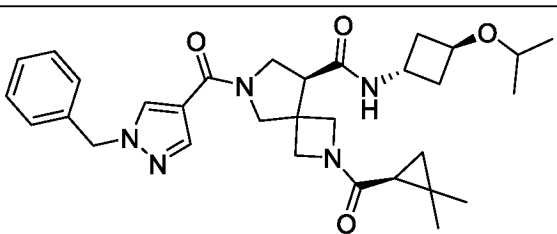
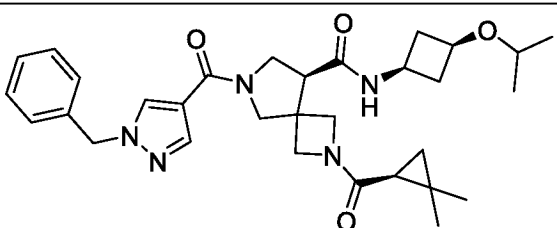
	<p>(B)</p>  <p>Chemical structure (B) features a benzimidazole ring system connected to a bicyclic core. The core is substituted with a carbonyl group and a side chain containing a hydroxyl group and a methyl ester group.</p>
I-210	 <p>Chemical structure I-210 features a benzimidazole ring system connected to a bicyclic core. The core is substituted with a carbonyl group and a side chain containing a benzyl group.</p>
I-211	 <p>Chemical structure I-211 features a benzimidazole ring system connected to a bicyclic core. The core is substituted with a carbonyl group and a side chain containing a cyclohexyl group.</p>
I-212	 <p>Chemical structure I-212 features a benzimidazole ring system connected to a bicyclic core. The core is substituted with a carbonyl group and a side chain containing a piperidine ring and a cyclohexyl group.</p>

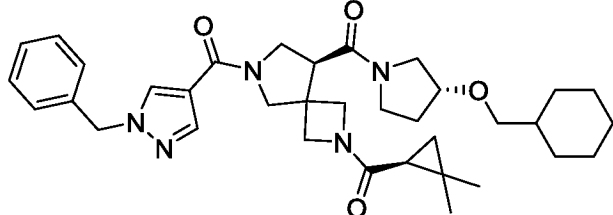
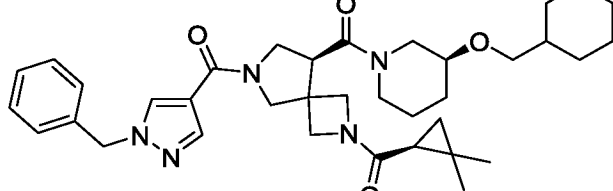
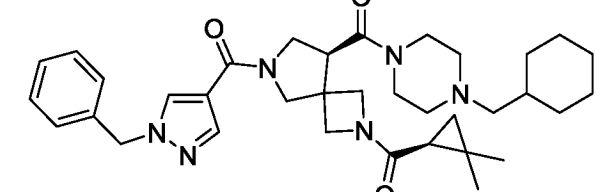
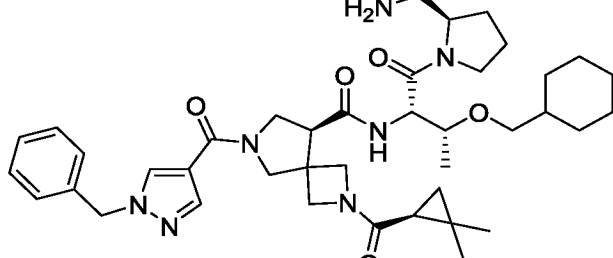
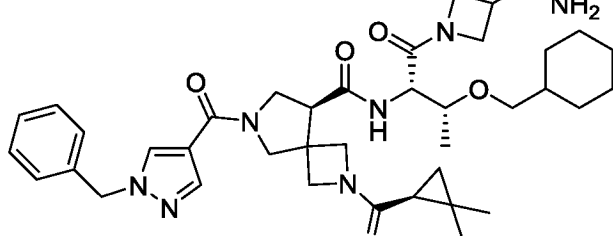
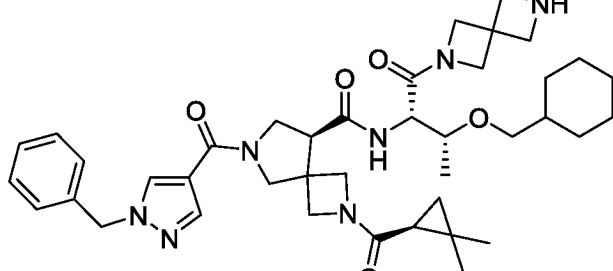
<p>I-213</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-214</p>	
<p>I-215</p>	
<p>I-216</p>	
<p>I-217</p>	

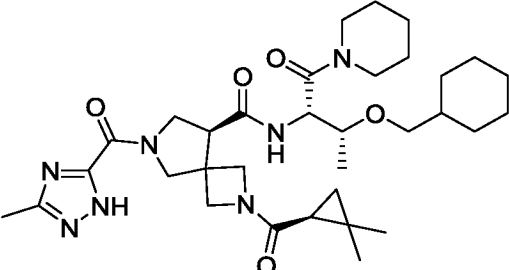
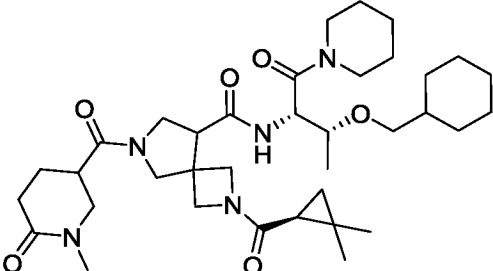
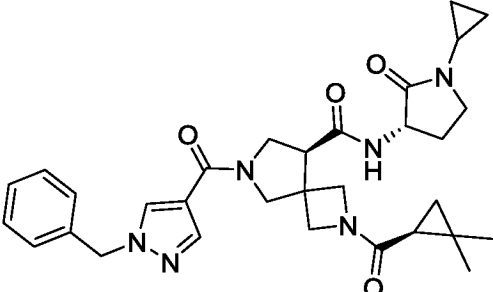
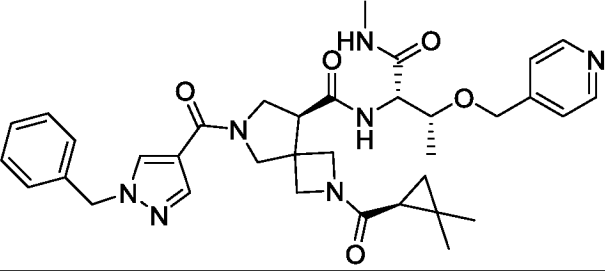
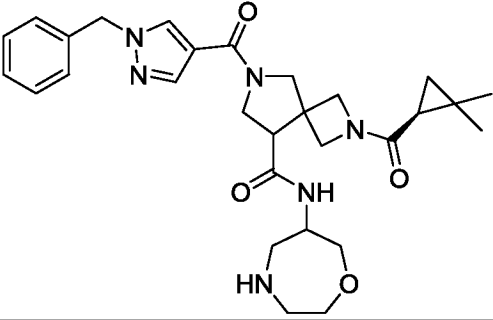
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	

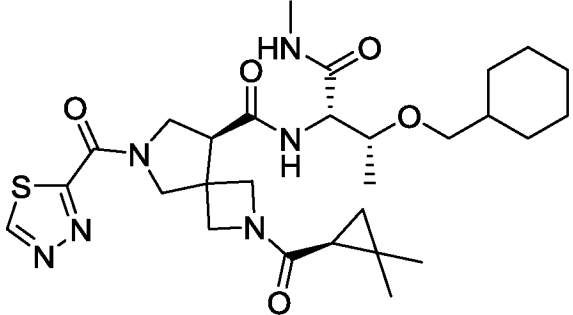
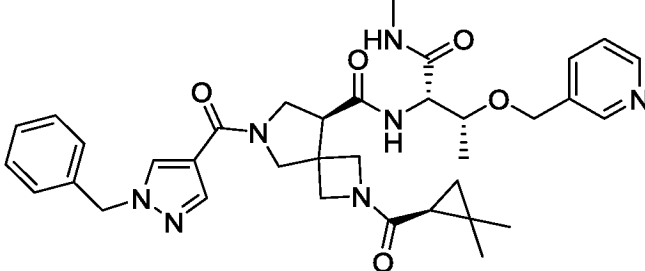
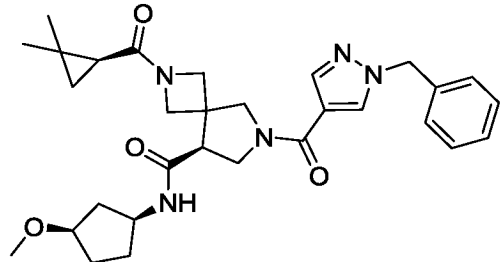
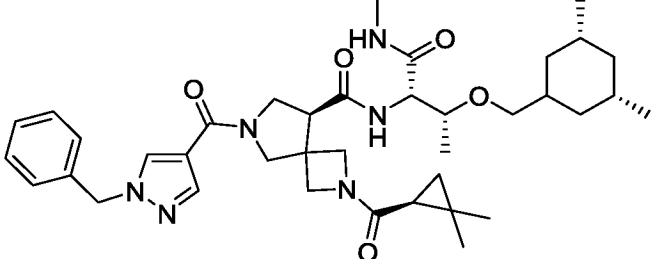
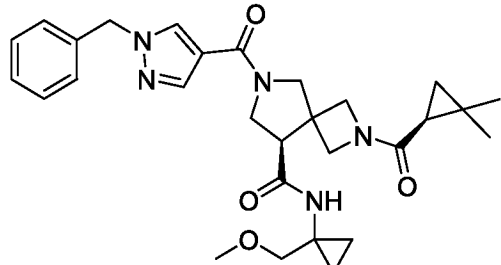
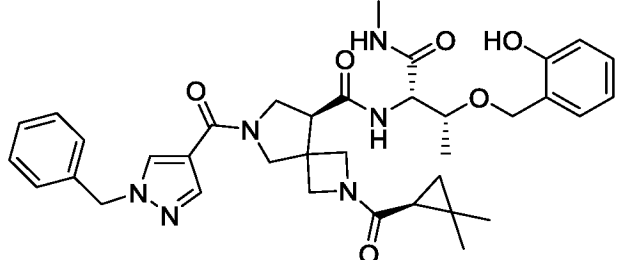
<p>I-224</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-225</p>	
<p>I-226</p>	
<p>I-227</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 

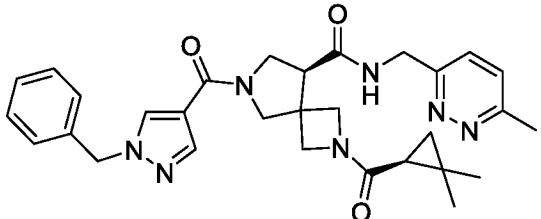
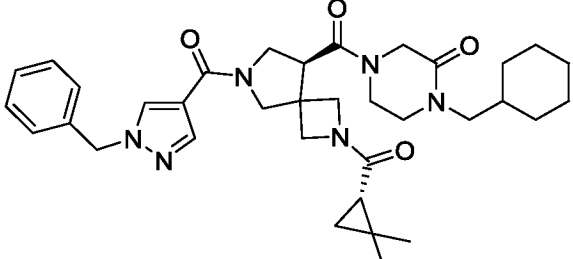
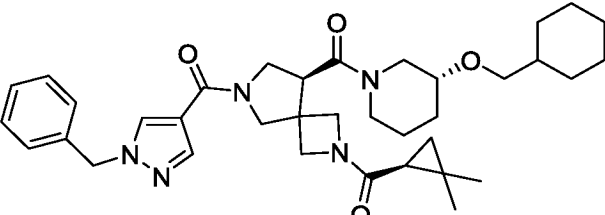
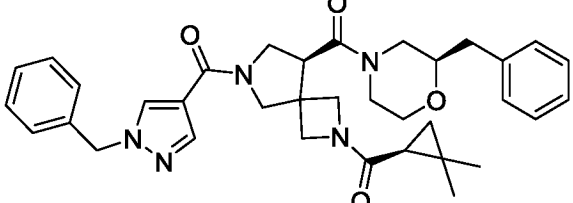
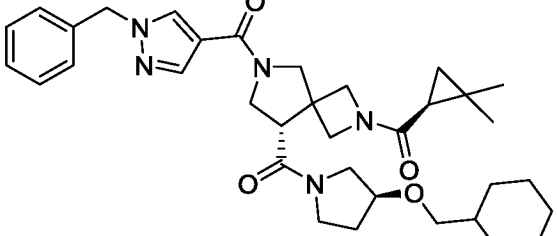
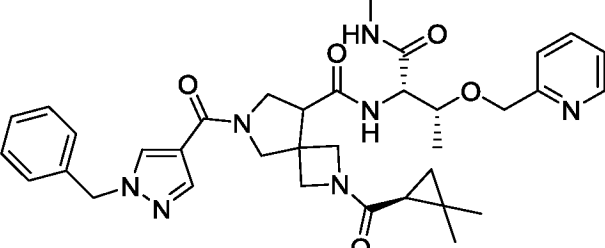
<p>I-228</p>	<p>(A) </p> <p>(B) </p>
<p>I-229</p>	<p>(A) </p> <p>(B) </p>
<p>I-230</p>	

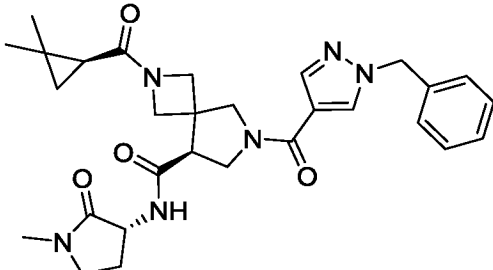
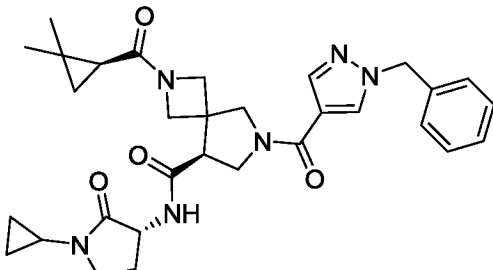
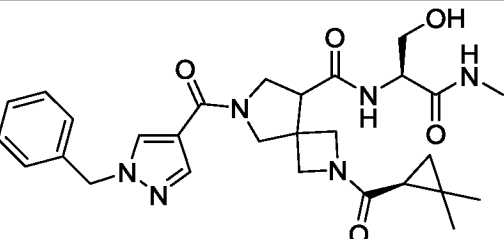
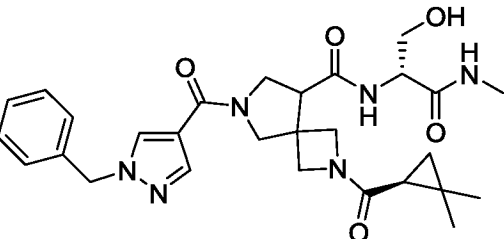
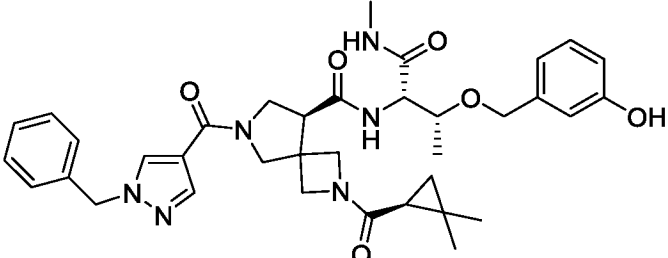
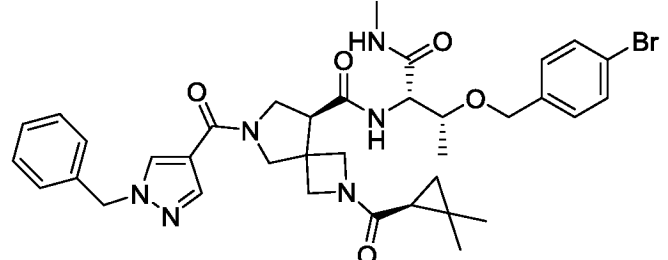
<p>I-231</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-232</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>I-233</p>	
<p>I-234</p>	

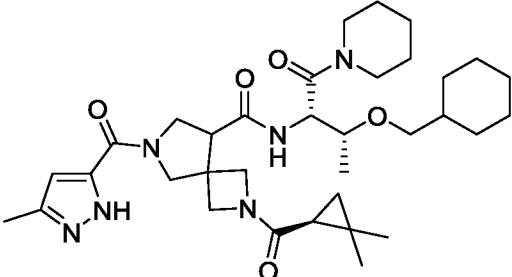
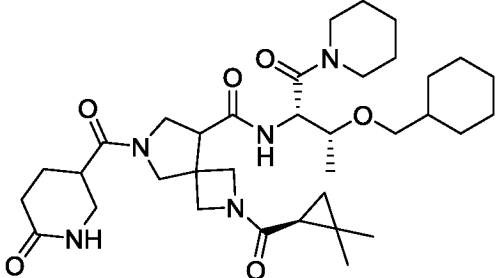
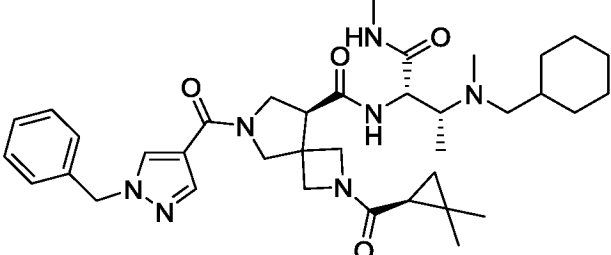
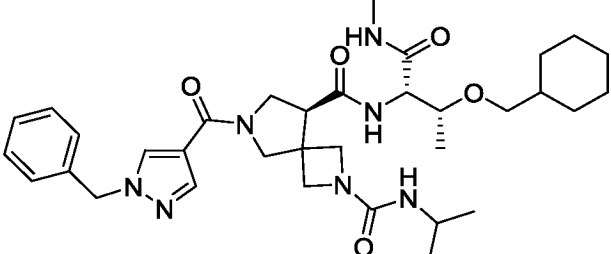
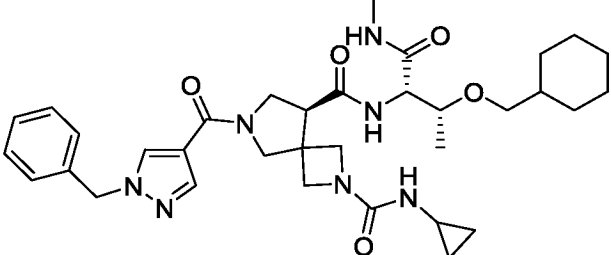
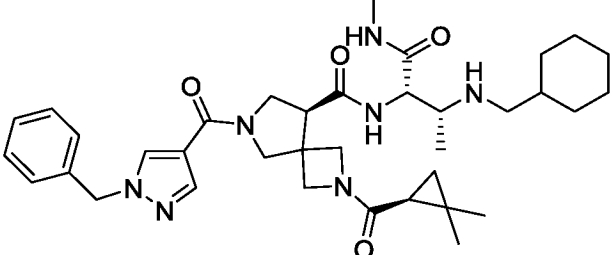
I-235	
I-236	
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	

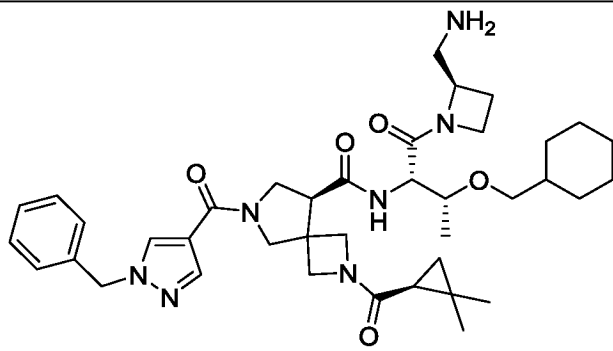
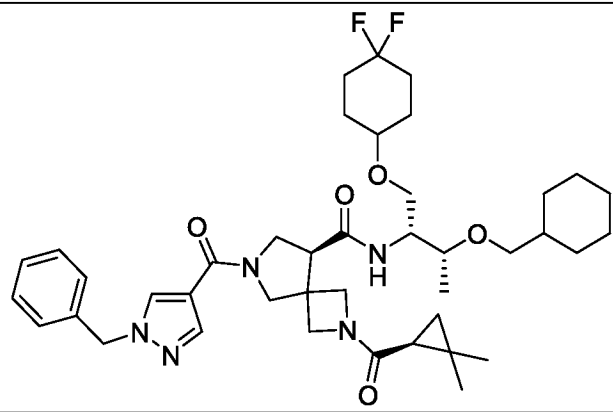
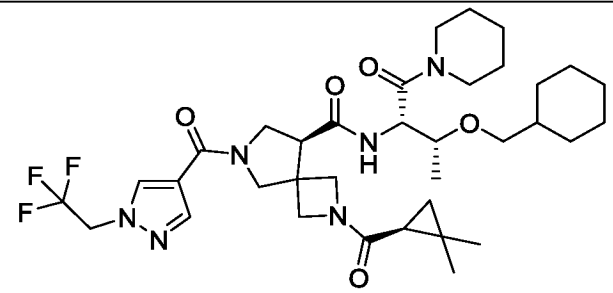
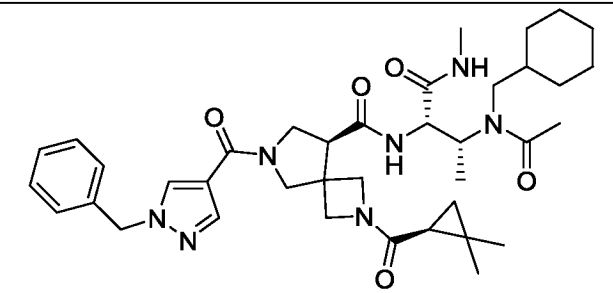
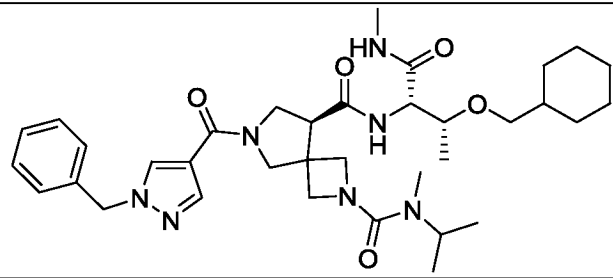
I-241	
I-242	
I-243	
I-244	
I-245	

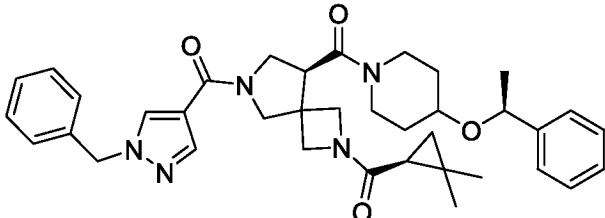
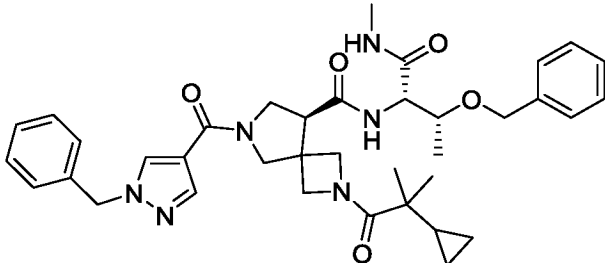
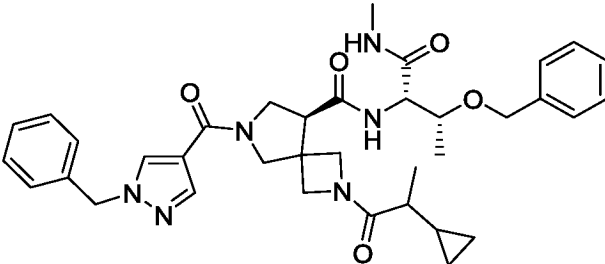
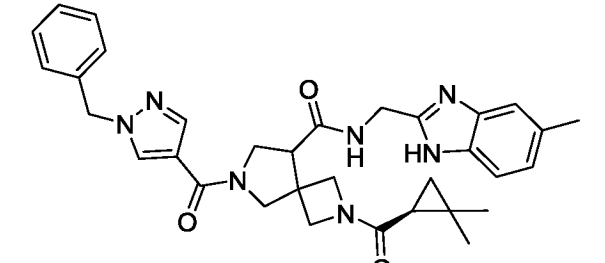
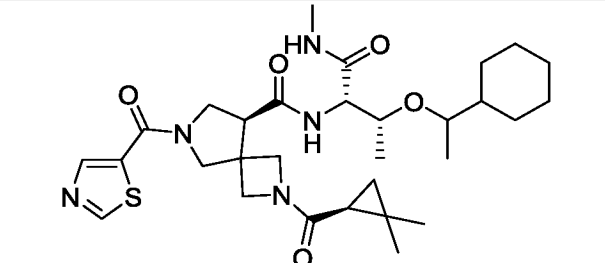
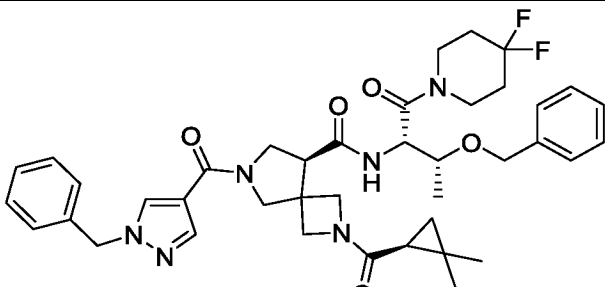
I-246	 <p>Chemical structure I-246: A bicyclic core (8-membered ring fused to a 5-membered ring) substituted with a 1,2,4-triazole ring, a cyclohexylmethoxy group, and a tert-butyl group.</p>
I-247	 <p>Chemical structure I-247: A bicyclic core substituted with a benzimidazole ring, a pyridin-2-ylmethoxy group, and a tert-butyl group.</p>
I-248	 <p>Chemical structure I-248: A bicyclic core substituted with a benzimidazole ring, a morpholine ring, and a tert-butyl group.</p>
I-249	 <p>Chemical structure I-249: A bicyclic core substituted with a benzimidazole ring, a cyclohexylmethoxy group, and a tert-butyl group.</p>
I-250	 <p>Chemical structure I-250: A bicyclic core substituted with a benzimidazole ring, a morpholine ring, and a tert-butyl group.</p>
I-251	 <p>Chemical structure I-251: A bicyclic core substituted with a benzimidazole ring, a 3-hydroxyphenylmethoxy group, and a tert-butyl group.</p>

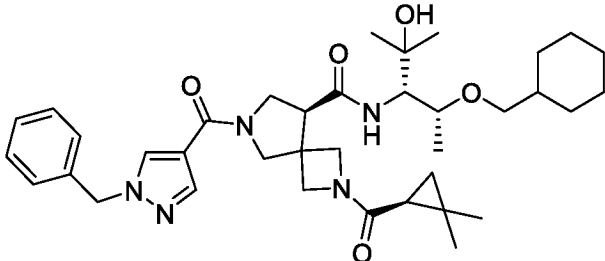
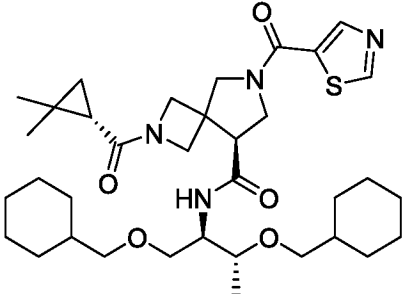
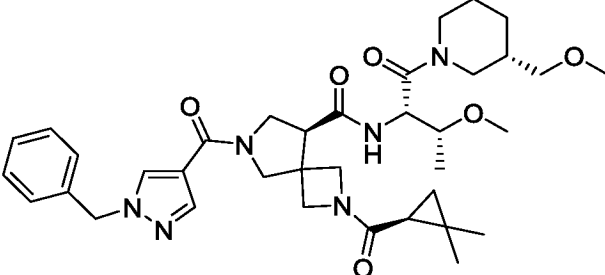
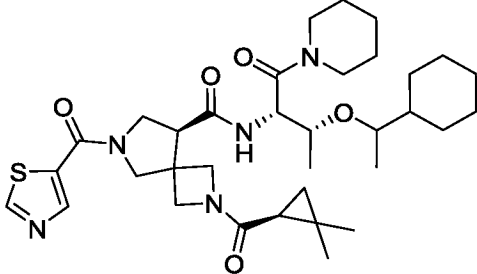
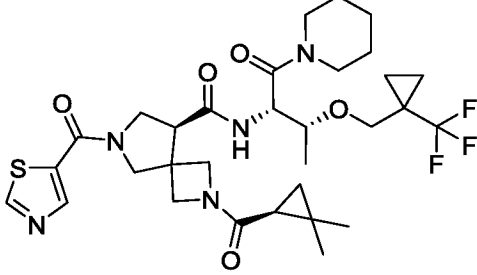
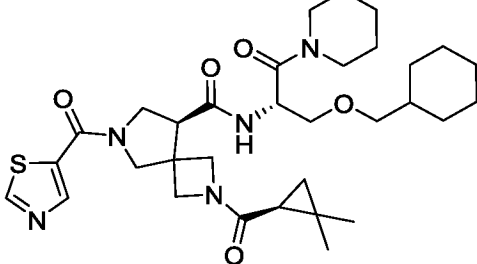
I-252	
I-253	
I-254	
I-255	
I-256	
I-257	

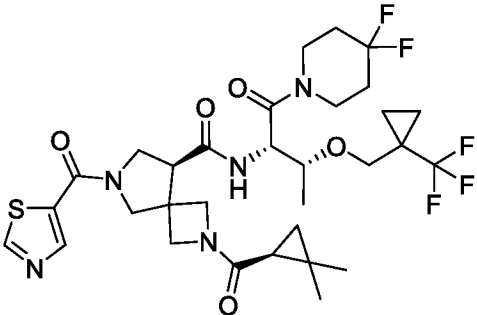
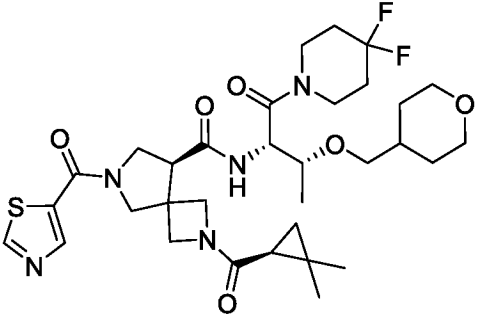
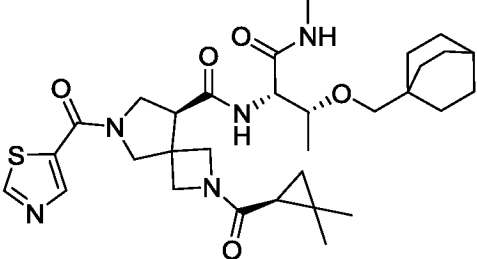
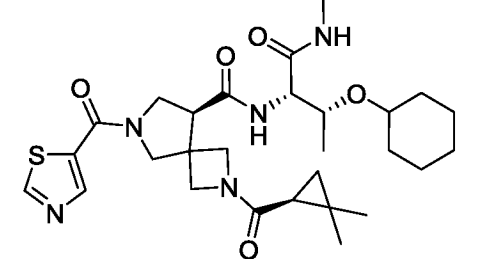
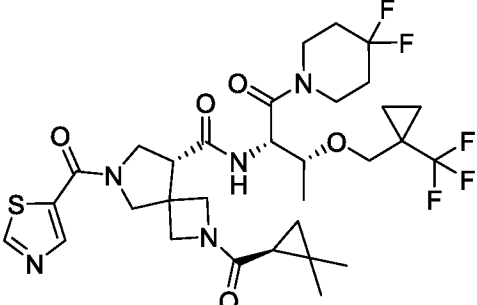
I-258	
I-259	
I-260	
I-261	
I-262	
I-263	

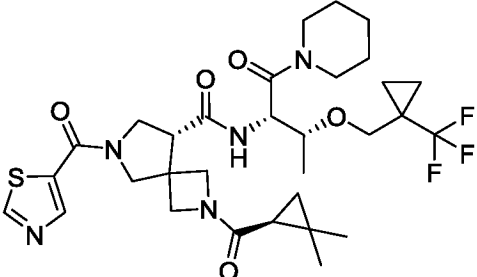
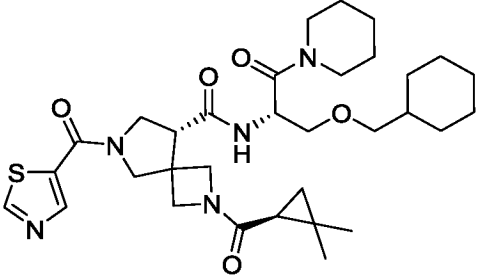
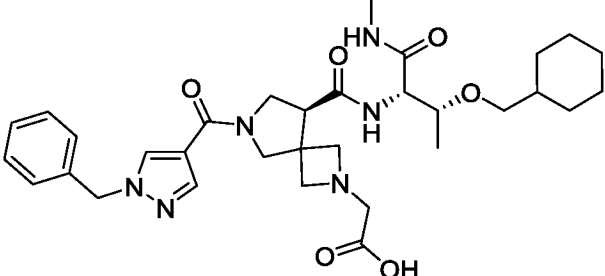
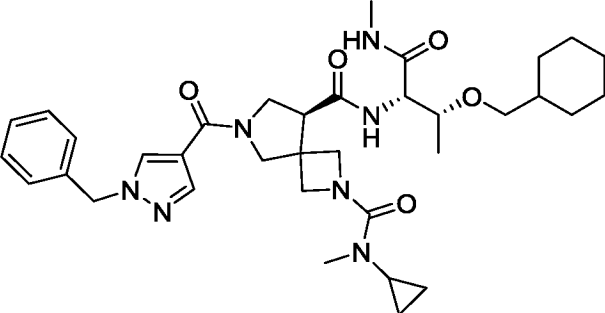
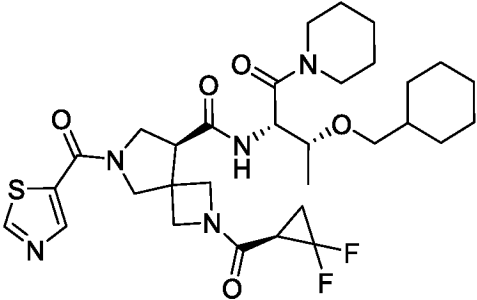
I-264	
I-265	
I-266	
I-267	
I-268	
I-269	

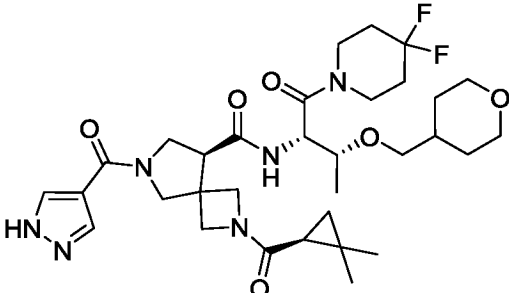
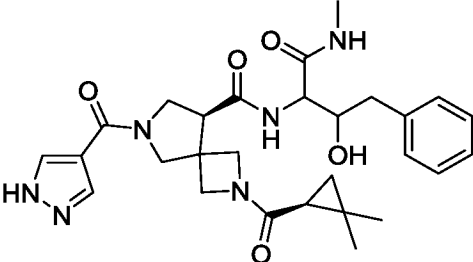
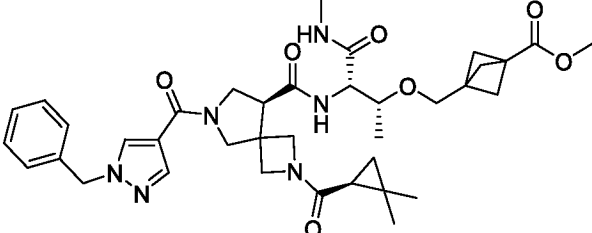
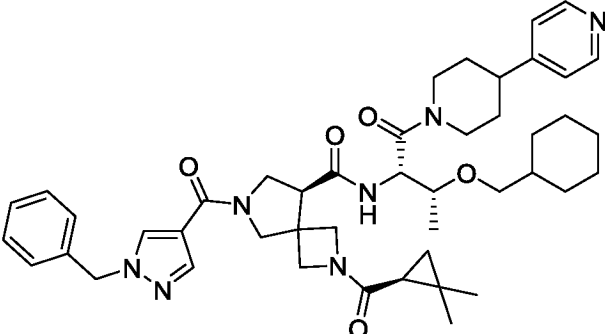
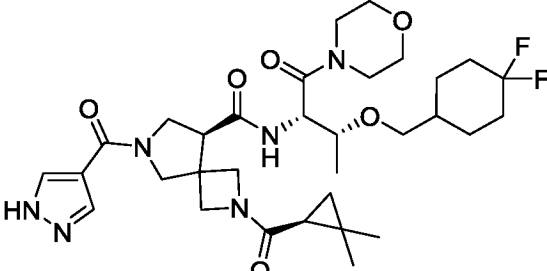
I-270	 <p>Chemical structure I-270: A complex bicyclic molecule. It features a benzimidazole ring system connected to a bicyclic core. The core includes a cyclohexane ring, a cyclopropyl group, and a primary amine group (-NH₂) attached to a side chain. The side chain also contains a cyclohexane ring and a carbonyl group.</p>
I-271	 <p>Chemical structure I-271: Similar to I-270, but with a difluoromethyl group (-CF₂) attached to the cyclohexane ring of the side chain.</p>
I-272	 <p>Chemical structure I-272: Similar to I-270, but with a difluoromethyl group (-CF₂) attached to the benzimidazole ring and a piperidine ring attached to the side chain.</p>
I-273	 <p>Chemical structure I-273: Similar to I-270, but with a methyl group (-CH₃) attached to the side chain and a cyclohexane ring attached to the nitrogen atom of the side chain.</p>
I-274	 <p>Chemical structure I-274: Similar to I-270, but with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂) attached to the side chain.</p>

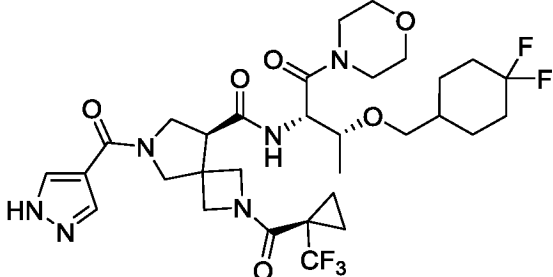
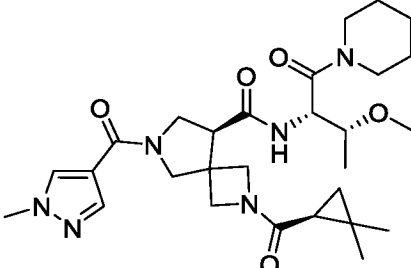
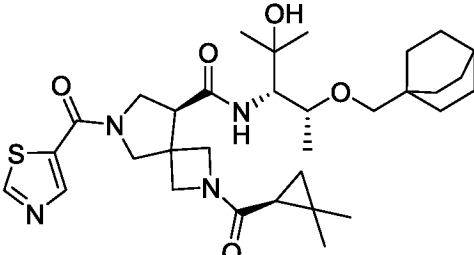
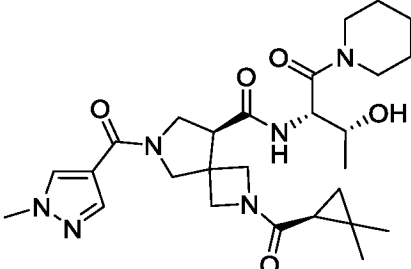
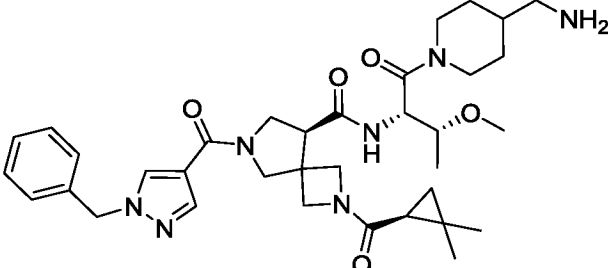
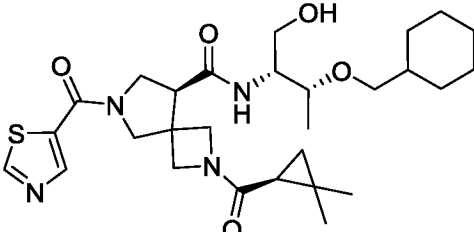
I-275	
I-276	
I-277	
I-278	
I-279	
I-280	

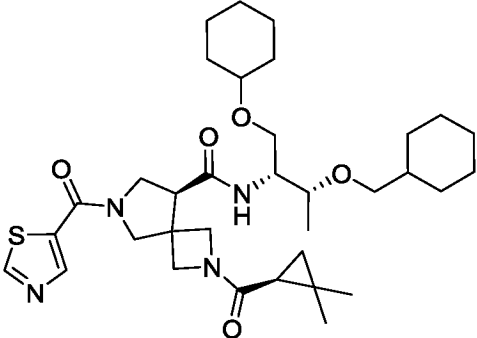
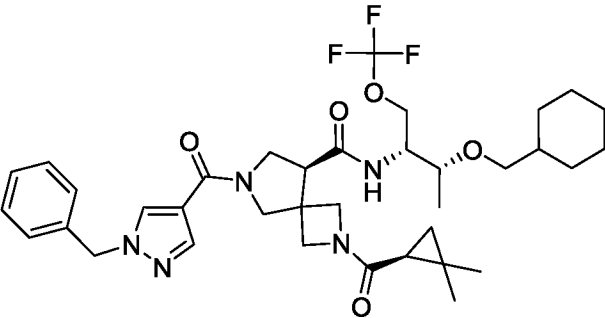
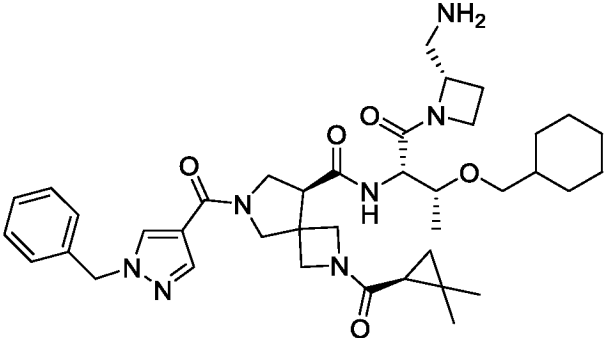
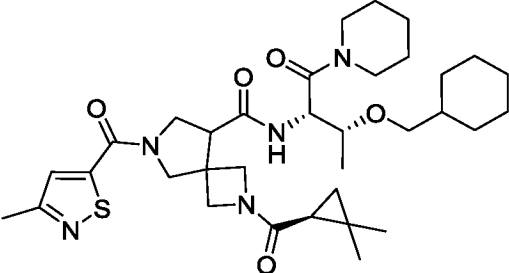
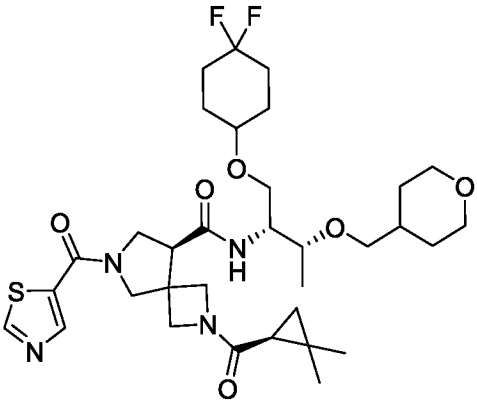
I-281	 <p>Chemical structure of I-281: A bicyclic core (1,4-diazepane) substituted with a benzylmethylimidazole-5-carboxylate group, a tert-butyl carbonyl group, a hydroxyl group, and a cyclohexylmethoxy group.</p>
I-282	 <p>Chemical structure of I-282: A bicyclic core (1,4-diazepane) substituted with a tert-butyl carbonyl group, a thiazole-5-carboxylate group, and a cyclohexylmethoxy group.</p>
I-283	 <p>Chemical structure of I-283: A bicyclic core (1,4-diazepane) substituted with a benzylmethylimidazole-5-carboxylate group, a tert-butyl carbonyl group, a methoxy group, and a piperidine ring.</p>
I-284	 <p>Chemical structure of I-284: A bicyclic core (1,4-diazepane) substituted with a thiazole-5-carboxylate group, a tert-butyl carbonyl group, a cyclohexylmethoxy group, and a piperidine ring.</p>
I-285	 <p>Chemical structure of I-285: A bicyclic core (1,4-diazepane) substituted with a thiazole-5-carboxylate group, a tert-butyl carbonyl group, a trifluoromethyl group, and a piperidine ring.</p>
I-286	 <p>Chemical structure of I-286: A bicyclic core (1,4-diazepane) substituted with a thiazole-5-carboxylate group, a tert-butyl carbonyl group, and a cyclohexylmethoxy group.</p>

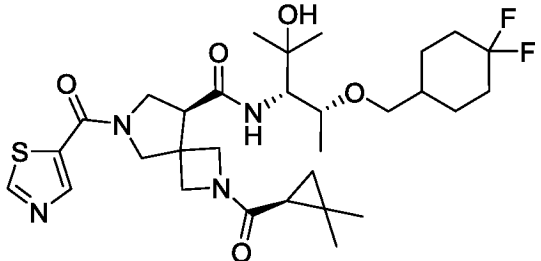
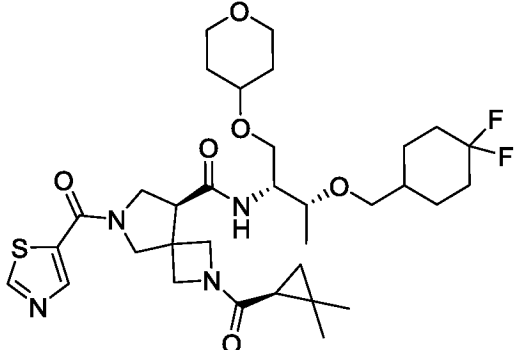
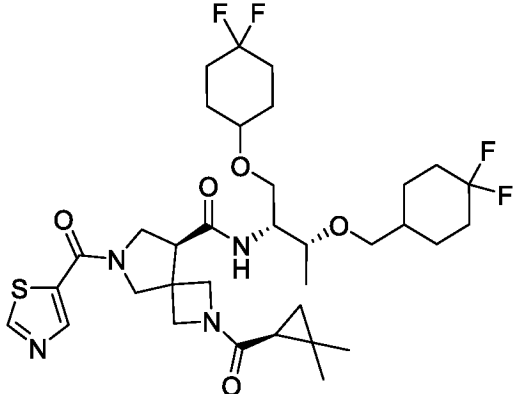
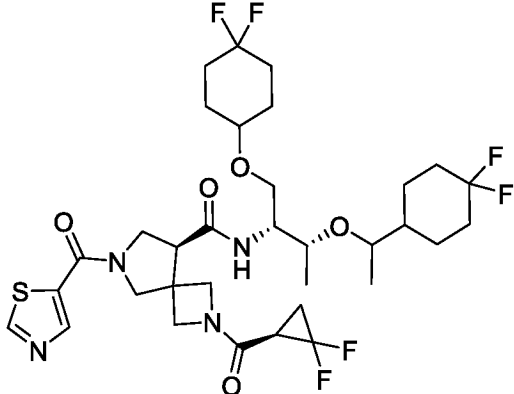
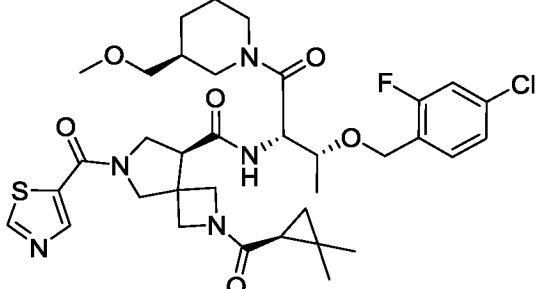
I-287	
I-288	
I-289	
I-290	
I-291	

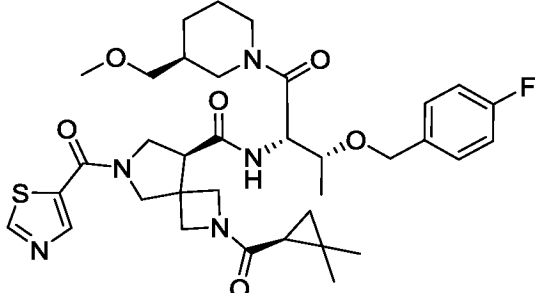
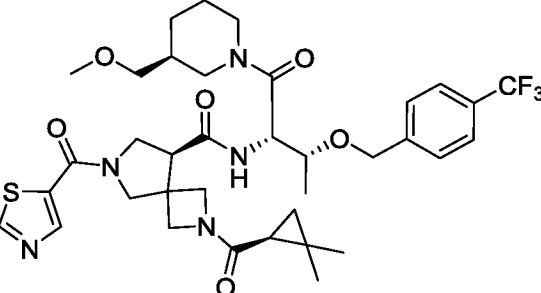
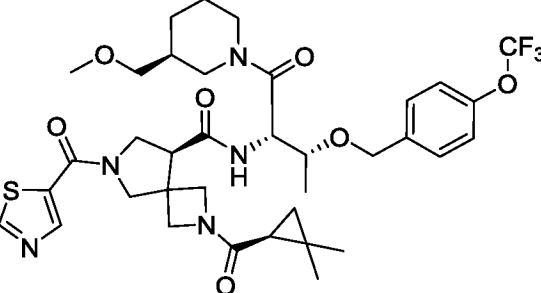
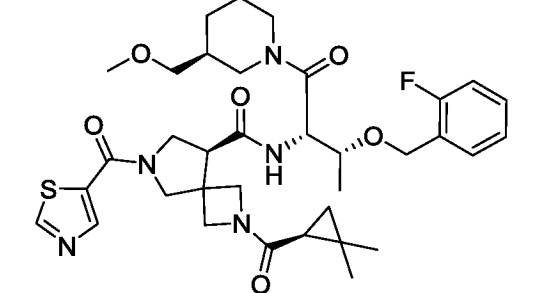
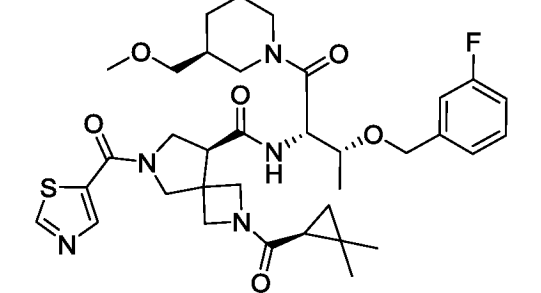
I-292	 <p>Chemical structure of I-292: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[3.1.0]hexane derivative). The core is substituted with a thiazole ring (5-position), a piperidine ring (via a carbonyl group), a cyclopropyl ring (via a carbonyl group), and a side chain containing a piperidine ring, a carbonyl group, and a trifluoromethyl group (-CF₃).</p>
I-293	 <p>Chemical structure of I-293: Similar to I-292, but the trifluoromethyl group is replaced by a cyclohexyl group.</p>
I-294	 <p>Chemical structure of I-294: Similar to I-292, but the thiazole ring is substituted with a benzyl group, and the side chain contains a cyclohexyl group and a carboxylic acid group (-COOH).</p>
I-295	 <p>Chemical structure of I-295: Similar to I-294, but the side chain contains a cyclohexyl group and a cyclopropyl ring (via a carbonyl group).</p>
I-296	 <p>Chemical structure of I-296: Similar to I-292, but the trifluoromethyl group is replaced by a difluoromethyl group (-CF₂H).</p>

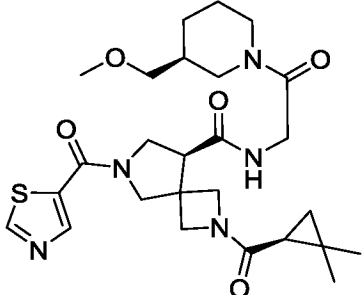
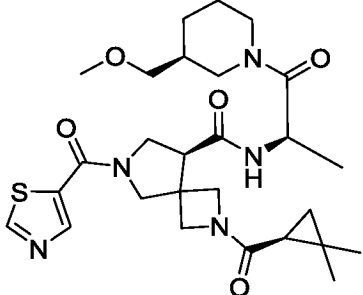
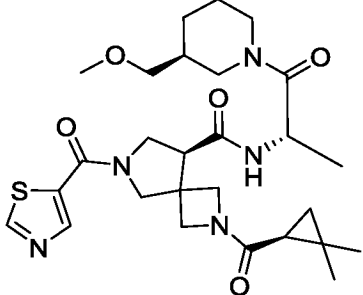
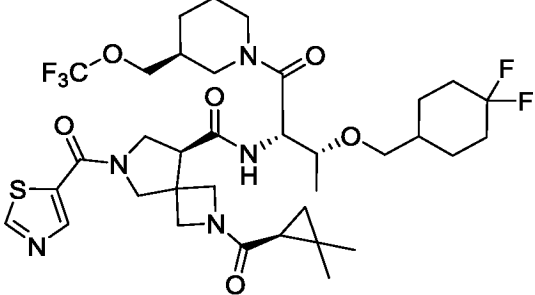
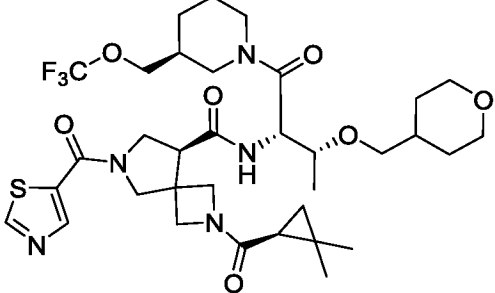
I-297	 <p>Chemical structure of I-297: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a nitrogen atom. The core is substituted with a 1H-imidazole ring, a carbonyl group, and a tert-butyl group. The nitrogen atom is further substituted with a piperidine ring (bearing two fluorine atoms) and a morpholine ring (via an ether linkage).</p>
I-298	 <p>Chemical structure of I-298: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a nitrogen atom. The core is substituted with a 1H-imidazole ring, a carbonyl group, and a tert-butyl group. The nitrogen atom is further substituted with a primary amide group and a 1-phenylethanol moiety.</p>
I-299	 <p>Chemical structure of I-299: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a nitrogen atom. The core is substituted with a 1H-imidazole ring (with a benzyl group), a carbonyl group, and a tert-butyl group. The nitrogen atom is further substituted with a primary amide group and a cyclopropyl ring (with a methyl ester group).</p>
I-300	 <p>Chemical structure of I-300: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a nitrogen atom. The core is substituted with a 1H-imidazole ring (with a benzyl group), a carbonyl group, and a tert-butyl group. The nitrogen atom is further substituted with a primary amide group and a piperidine ring (with a pyridine ring).</p>
I-301	 <p>Chemical structure of I-301: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a nitrogen atom. The core is substituted with a 1H-imidazole ring, a carbonyl group, and a tert-butyl group. The nitrogen atom is further substituted with a morpholine ring and a 1,1-difluorocyclohexane ring (via an ether linkage).</p>

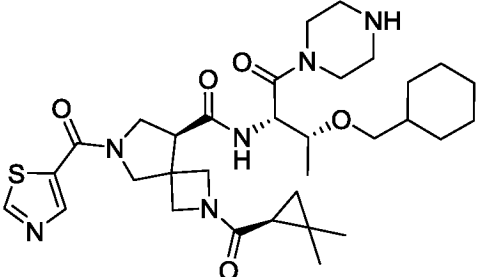
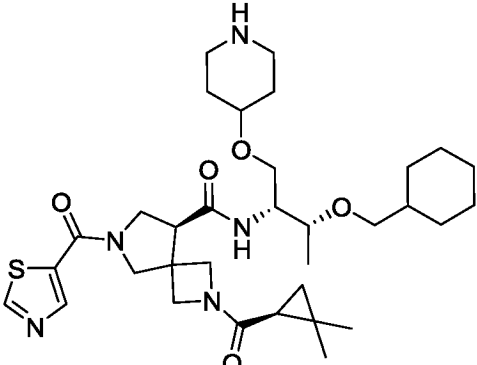
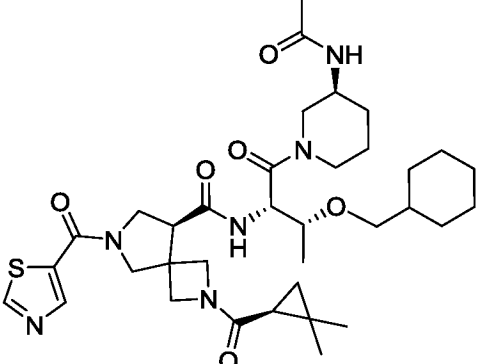
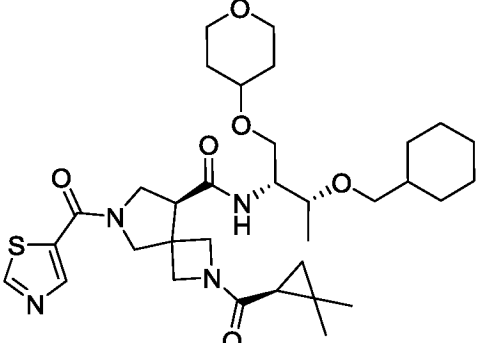
I-302	
I-303	
I-304	
I-305	
I-306	
I-307	

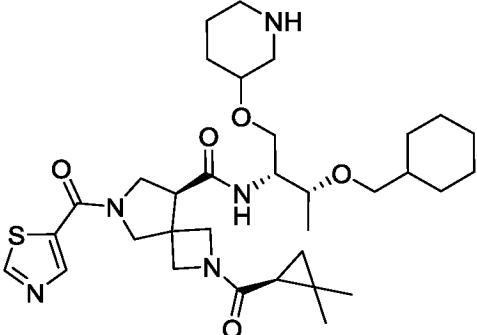
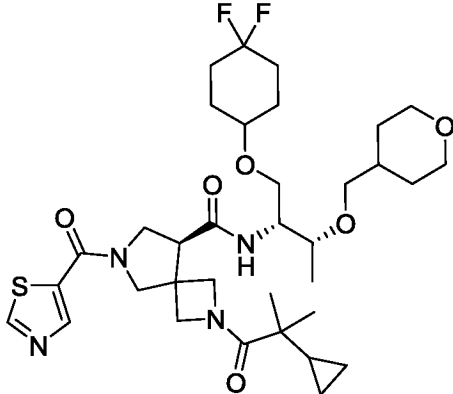
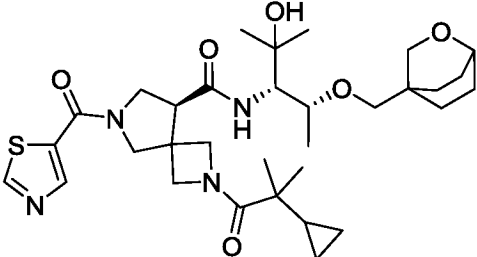
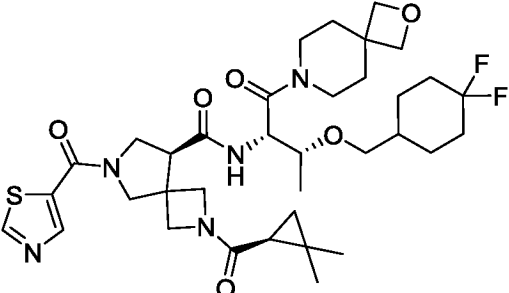
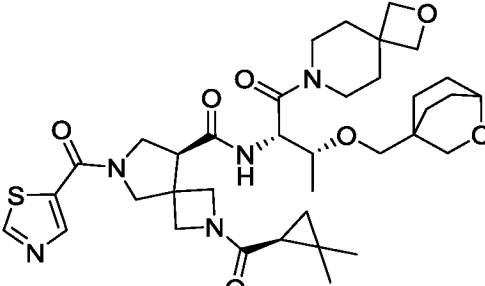
I-308	 <p>Chemical structure I-308: A bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) substituted with a thiazole ring, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group.</p>
I-309	 <p>Chemical structure I-309: Similar to I-308, but with a trifluoromethyl group and a benzyl group.</p>
I-310	 <p>Chemical structure I-310: Similar to I-308, but with an amino group and a benzyl group.</p>
I-311	 <p>Chemical structure I-311: Similar to I-308, but with a thiazole ring and a piperidine ring.</p>
I-312	 <p>Chemical structure I-312: Similar to I-308, but with a difluoromethyl group and a morpholine ring.</p>

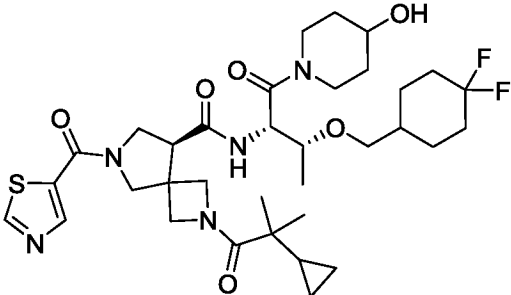
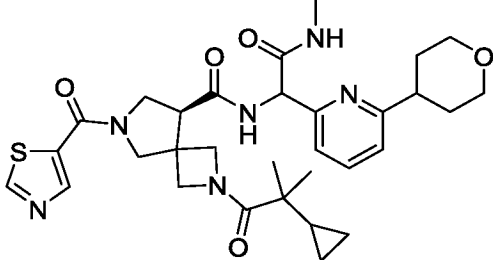
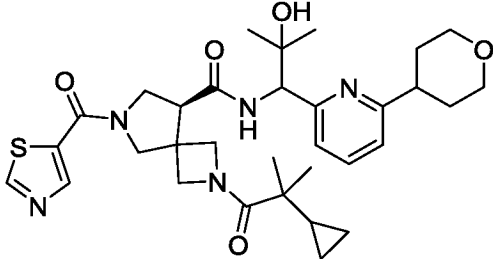
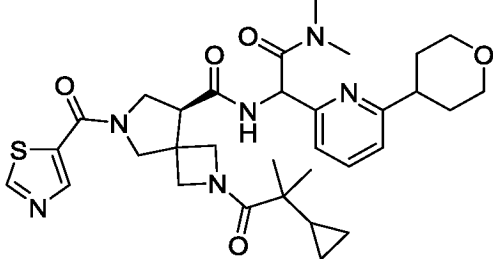
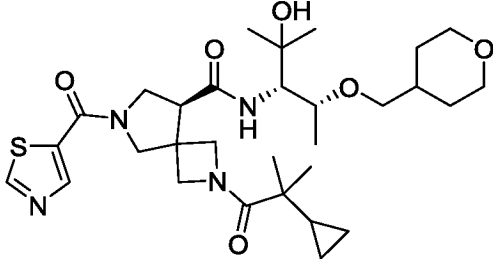
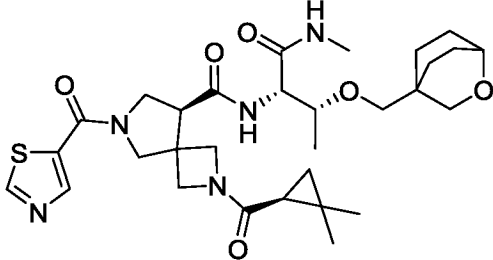
I-313	
I-314	
I-315	
I-316	
I-317	

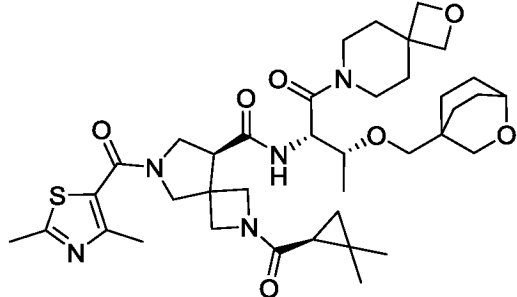
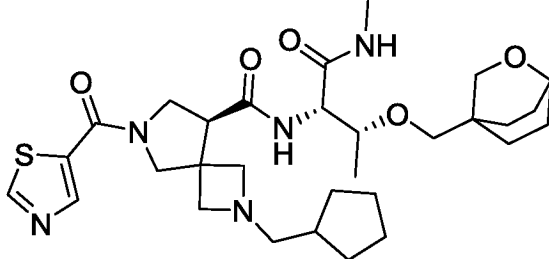
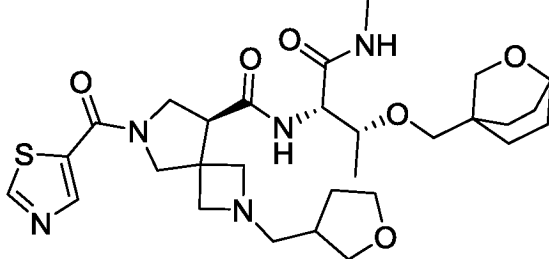
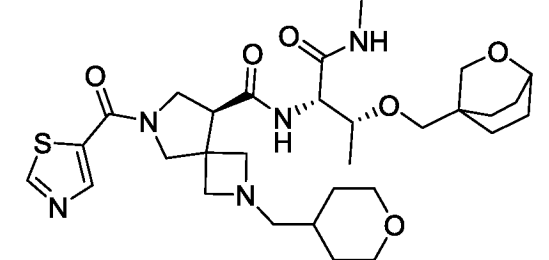
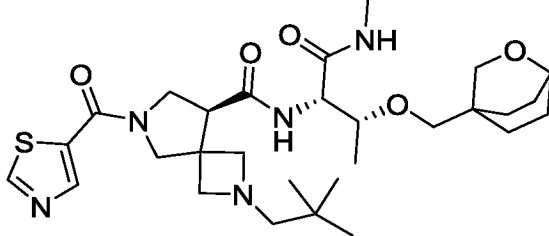
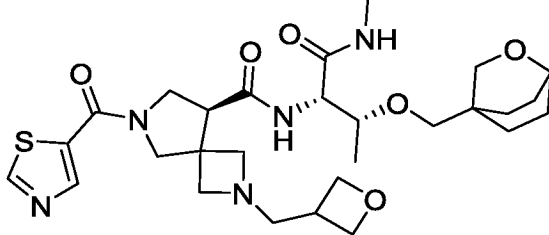
I-318	 <p>Chemical structure of I-318: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a piperidine ring fused to one of the bridgeheads. The piperidine ring is substituted with a methoxymethyl group (-CH₂OMe) and a carbonyl group (-C(=O)-). The bicyclic core is also substituted with a thiazole ring (via a carbonyl group), a hydrogen atom (H), and a side chain containing a carbonyl group and a methoxy group (-OCH₂-) attached to a para-fluorophenyl ring (-C₆H₄-F).</p>
I-319	 <p>Chemical structure of I-319: Similar to I-318, but the side chain is substituted with a methoxy group (-OCH₂-) attached to a para-(trifluoromethyl)phenyl ring (-C₆H₄-CF₃).</p>
I-320	 <p>Chemical structure of I-320: Similar to I-318, but the side chain is substituted with a methoxy group (-OCH₂-) attached to a para-(trifluoromethoxy)phenyl ring (-C₆H₄-OCF₃).</p>
I-321	 <p>Chemical structure of I-321: Similar to I-318, but the side chain is substituted with a methoxy group (-OCH₂-) attached to a meta-fluorophenyl ring (-C₆H₄-F).</p>
I-322	 <p>Chemical structure of I-322: Similar to I-318, but the side chain is substituted with a methoxy group (-OCH₂-) attached to a para-fluorophenyl ring (-C₆H₄-F).</p>

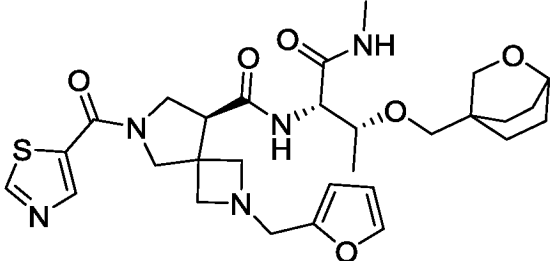
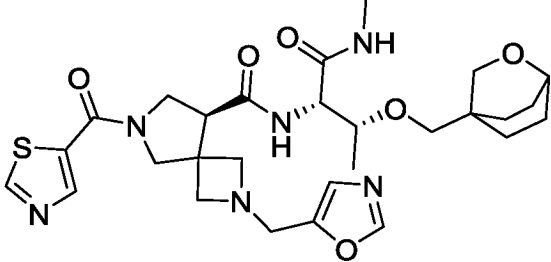
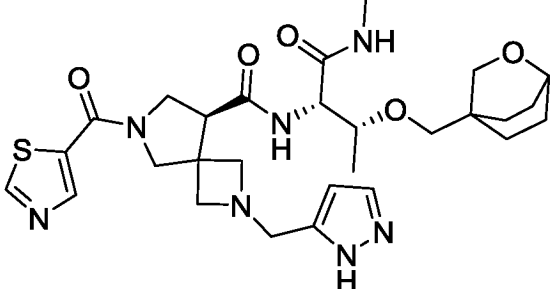
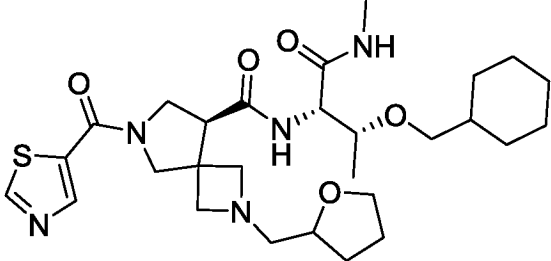
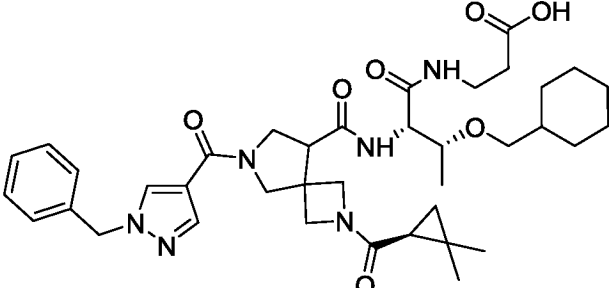
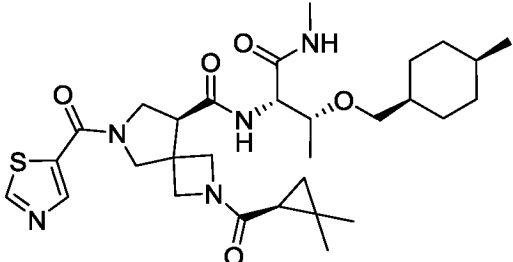
I-323	 <p>Chemical structure of I-323: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a thiazole ring attached to one of the bridgehead nitrogens. The core is substituted with a piperidine ring (with a methoxy group on the adjacent carbon), a tert-butyl group, and a methyl group. The methyl group is attached to a carbon atom that is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group.</p>
I-324	 <p>Chemical structure of I-324: Similar to I-323, but the methyl group on the central carbon is attached to a different carbon atom, resulting in a different stereochemistry.</p>
I-325	 <p>Chemical structure of I-325: Similar to I-323, but the methyl group on the central carbon is attached to a different carbon atom, resulting in a different stereochemistry.</p>
I-326	 <p>Chemical structure of I-326: Similar to I-323, but the piperidine ring is substituted with a trifluoromethoxy group (F₃C-O-), and the methyl group is attached to a carbon atom that is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group. The methyl group is attached to a carbon atom that is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group.</p>
I-327	 <p>Chemical structure of I-327: Similar to I-323, but the piperidine ring is substituted with a trifluoromethoxy group (F₃C-O-), and the methyl group is attached to a carbon atom that is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group. The methyl group is attached to a carbon atom that is also bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group.</p>

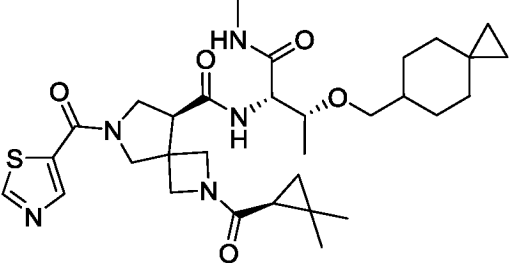
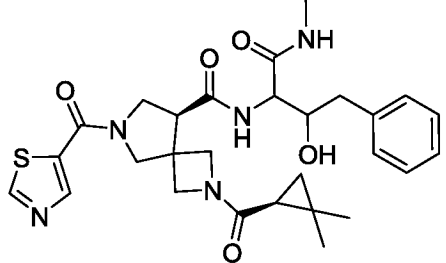
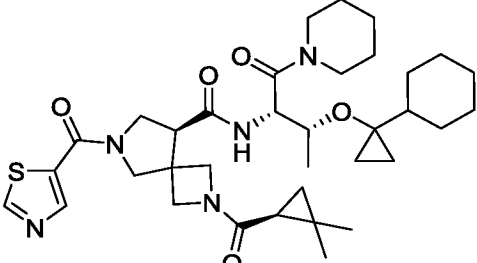
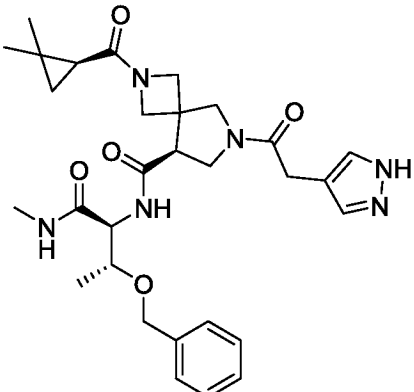
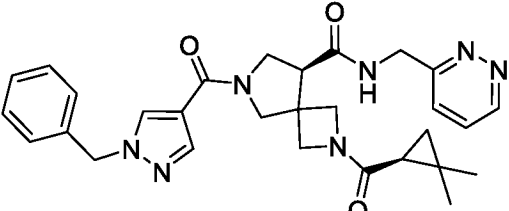
I-328	
I-329	
I-330	
I-331	

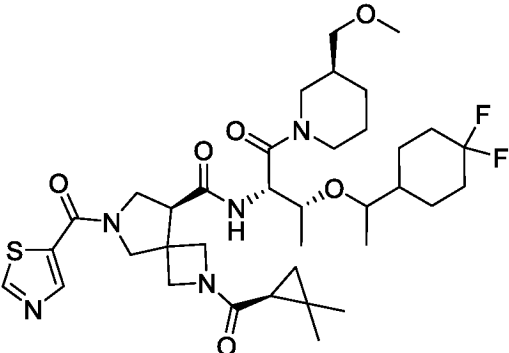
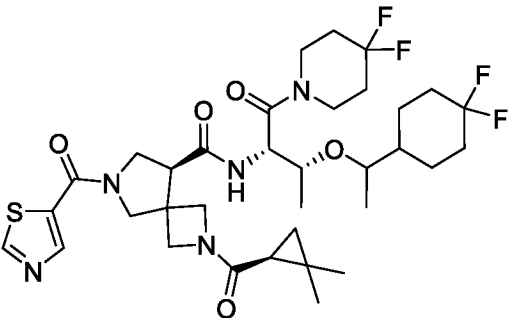
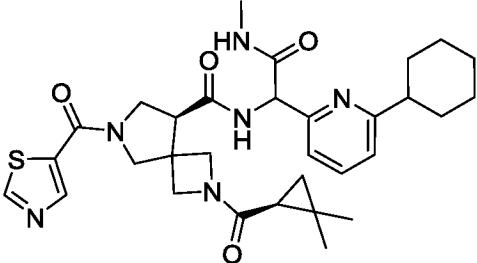
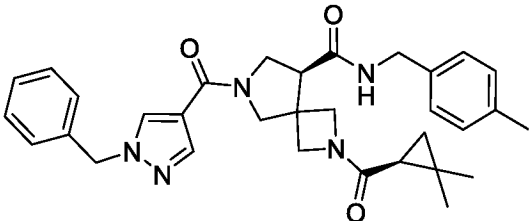
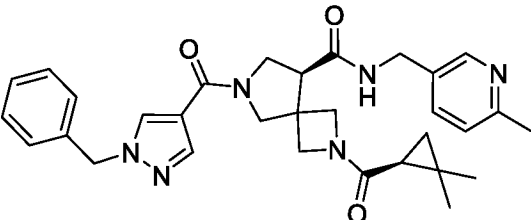
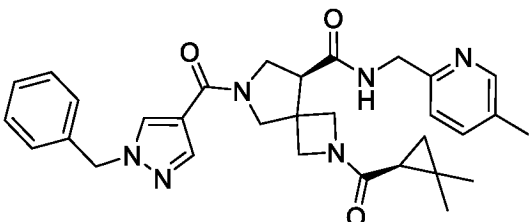
I-332	
I-333	
I-334	
I-335	
I-336	

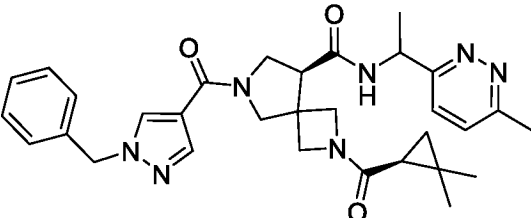
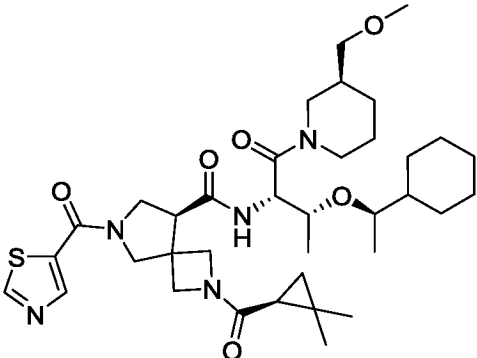
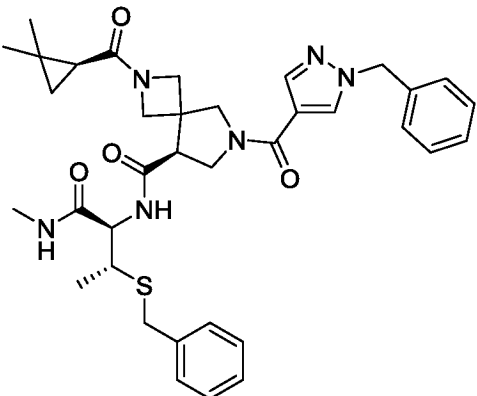
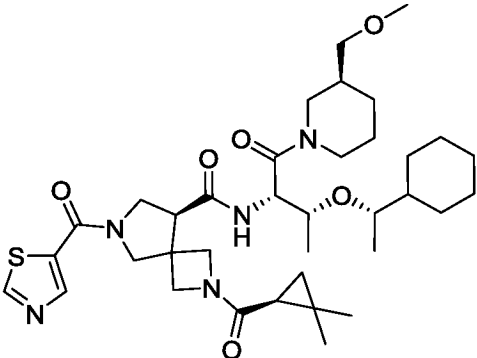
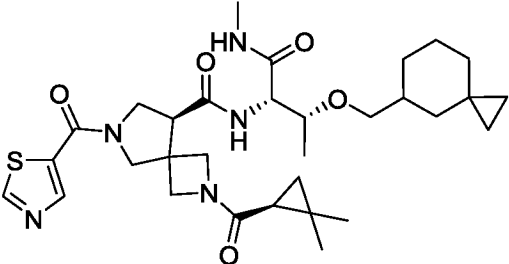
I-337	 <p>Chemical structure of I-337: A complex molecule featuring a central bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a thiazole ring attached to one of the bridgehead nitrogens. The core is substituted with a tert-butyl group and a cyclopropylmethyl group. A side chain is attached to the nitrogen at the 2-position, consisting of a methylene group, a hydroxyl group, and a piperidine ring substituted with a difluoromethyl group.</p>
I-338	 <p>Chemical structure of I-338: Similar to I-337, but the side chain is a methylamino group attached to a methylene group, which is further attached to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring.</p>
I-339	 <p>Chemical structure of I-339: Similar to I-338, but the side chain is a methylamino group attached to a methylene group, which is further attached to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a hydroxyl group.</p>
I-340	 <p>Chemical structure of I-340: Similar to I-338, but the side chain is a methylamino group attached to a methylene group, which is further attached to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring.</p>
I-341	 <p>Chemical structure of I-341: Similar to I-339, but the side chain is a methylamino group attached to a methylene group, which is further attached to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring and a hydroxyl group.</p>
I-342	 <p>Chemical structure of I-342: Similar to I-338, but the side chain is a methylamino group attached to a methylene group, which is further attached to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a morpholine ring.</p>

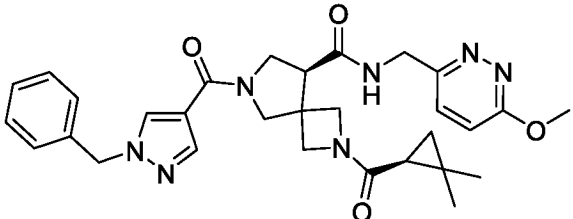
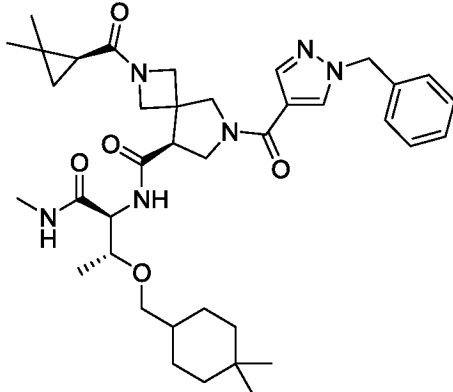
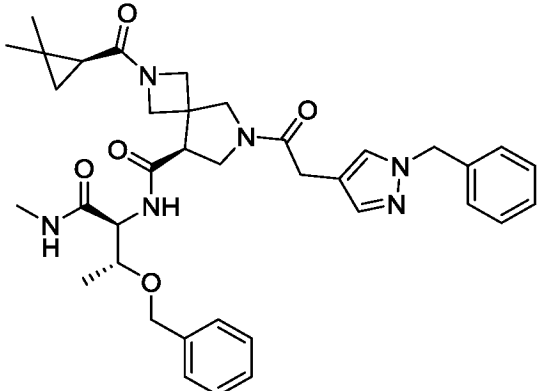
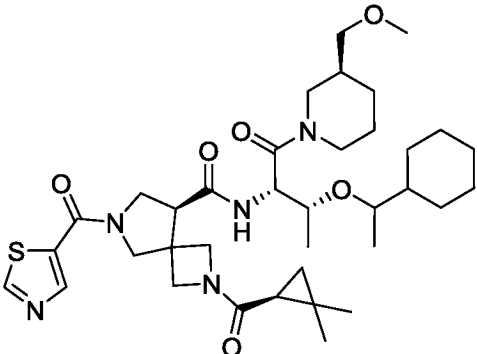
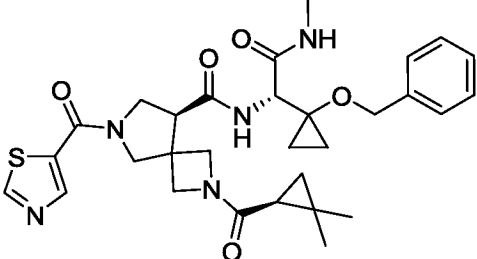
I-343	
I-344	
I-345	
I-346	
I-347	
I-348	

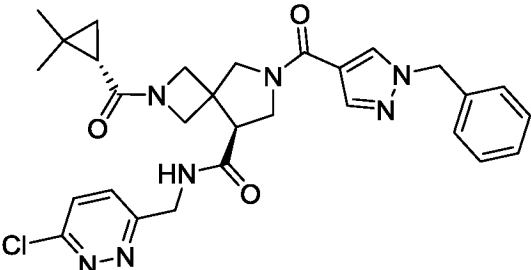
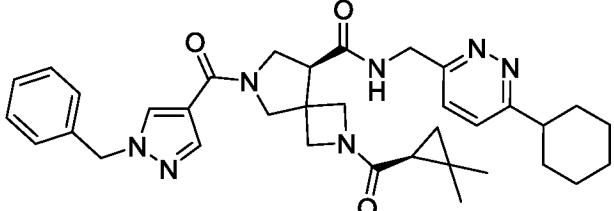
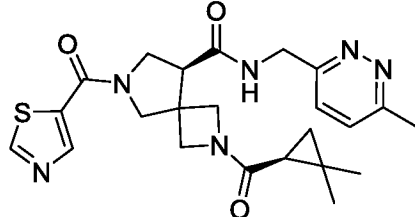
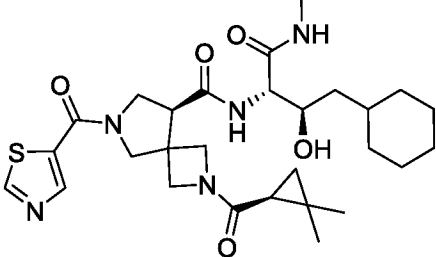
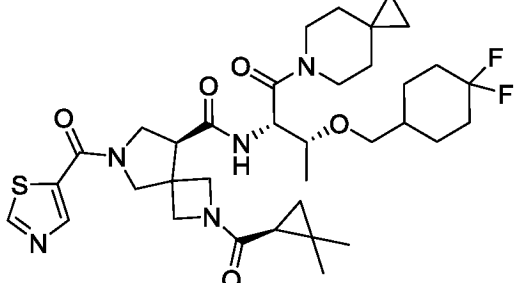
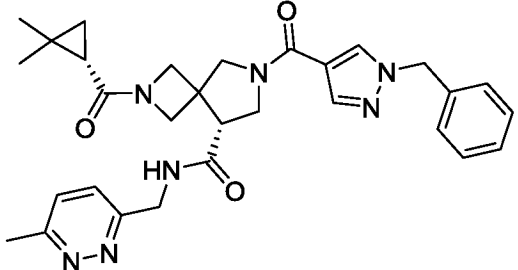
I-349	
I-350	
I-351	
I-352	
I-353	
I-354	

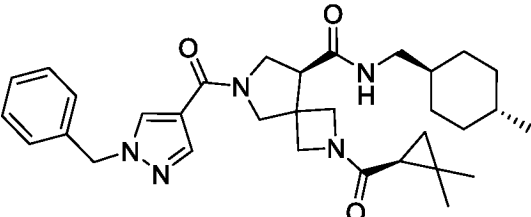
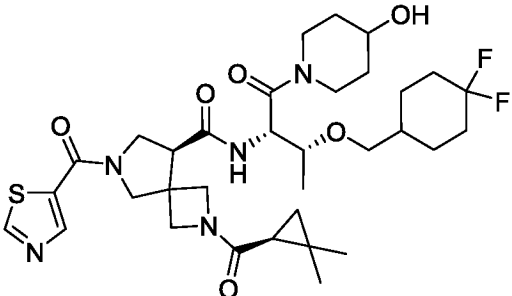
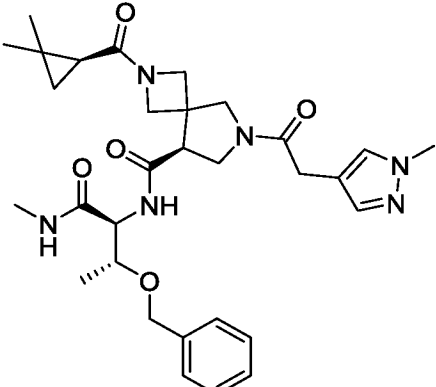
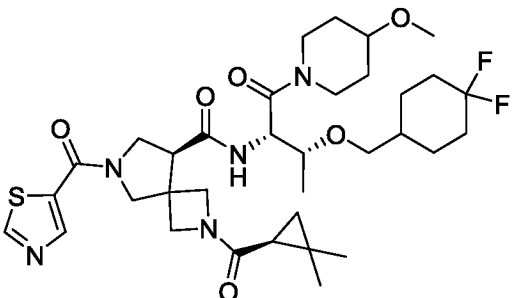
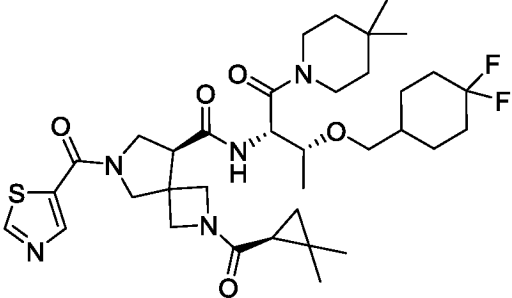
I-355	 <p>Chemical structure of I-355: A bicyclic core (1,4-diazepane derivative) substituted with a thiazole ring, a tert-butyl group, and a cyclohexane ring with a cyclopropyl substituent.</p>
I-356	 <p>Chemical structure of I-356: A bicyclic core (1,4-diazepane derivative) substituted with a thiazole ring, a tert-butyl group, and a benzyl group.</p>
I-357	 <p>Chemical structure of I-357: A bicyclic core (1,4-diazepane derivative) substituted with a thiazole ring, a tert-butyl group, and a cyclohexane ring with a cyclopropyl substituent.</p>
I-358	 <p>Chemical structure of I-358: A bicyclic core (1,4-diazepane derivative) substituted with a tert-butyl group, a benzyl group, and an imidazole ring.</p>
I-359	 <p>Chemical structure of I-359: A bicyclic core (1,4-diazepane derivative) substituted with a benzyl group, a thiazole ring, and a pyridine ring.</p>

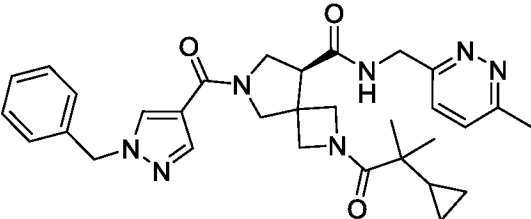
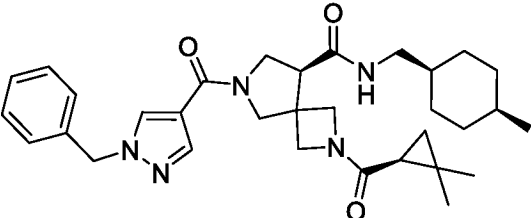
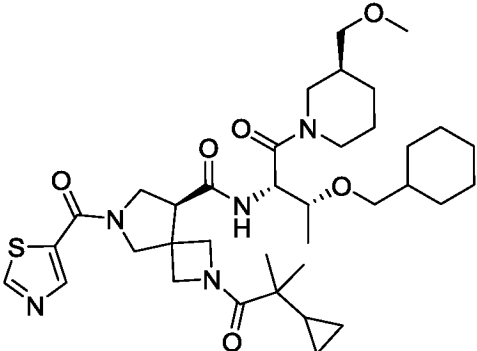
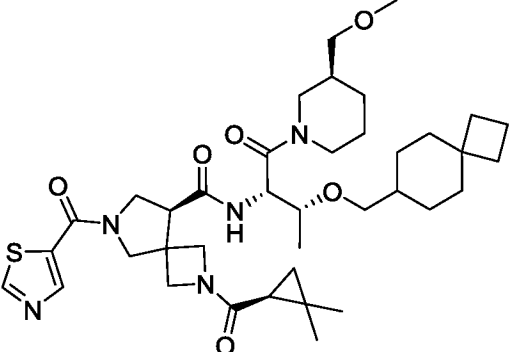
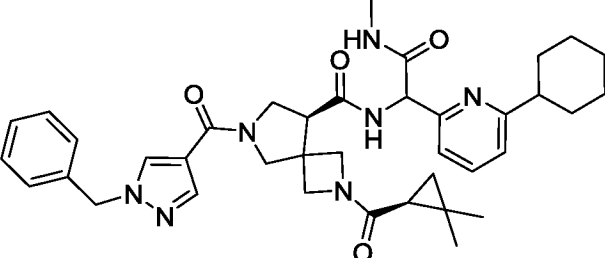
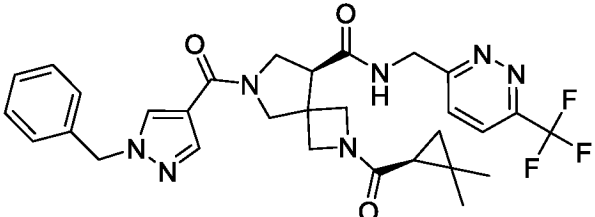
I-360	
I-361	
I-362	
I-363	
I-364	
I-365	

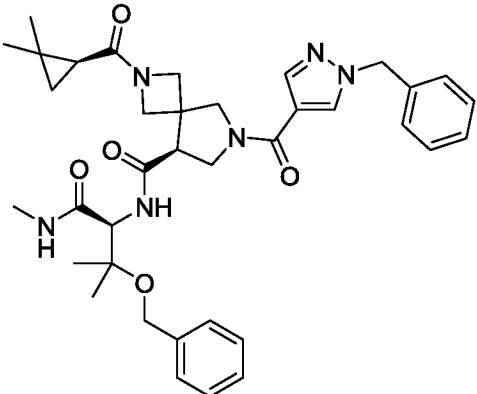
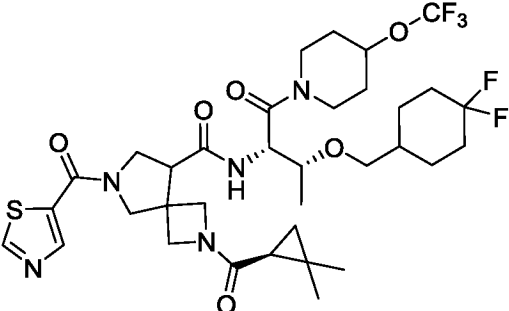
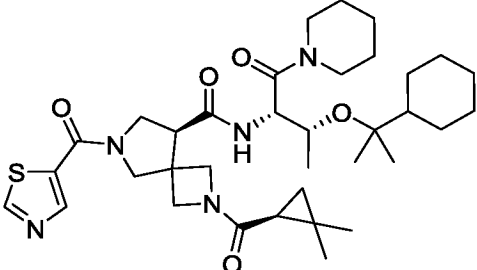
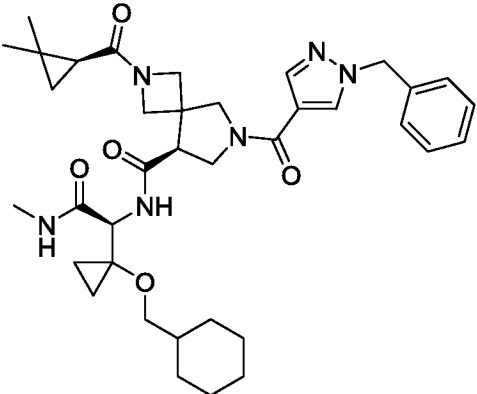
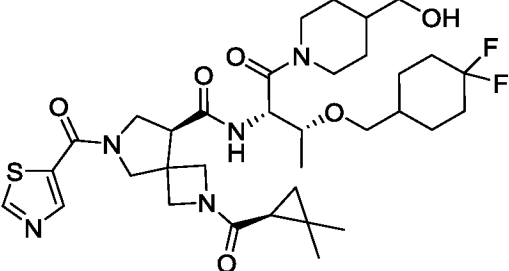
I-366	 <p>Chemical structure of I-366: A complex molecule featuring a bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a carbonyl group at the 2-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a benzyl group and a thiazole ring. The nitrogen at the 4-position is substituted with a carbonyl group linked to a cyclopropyl ring. The nitrogen at the 5-position is substituted with a carbonyl group linked to a pyridine ring.</p>
I-367	 <p>Chemical structure of I-367: A complex molecule featuring a bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a carbonyl group at the 2-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a carbonyl group linked to a thiazole ring. The nitrogen at the 4-position is substituted with a carbonyl group linked to a piperidine ring, which has a methoxy group at the 2-position. The nitrogen at the 5-position is substituted with a carbonyl group linked to a cyclopropyl ring. There is also a cyclohexane ring attached to the 4-position via an ether linkage.</p>
I-368	 <p>Chemical structure of I-368: A complex molecule featuring a bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a carbonyl group at the 2-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a carbonyl group linked to a cyclopropyl ring. The nitrogen at the 4-position is substituted with a carbonyl group linked to a thiazole ring, which has a benzyl group at the 4-position. The nitrogen at the 5-position is substituted with a carbonyl group linked to a thiazole ring, which has a benzyl group at the 4-position. There is also a thiazole ring attached to the 5-position via a sulfur atom.</p>
I-369	 <p>Chemical structure of I-369: A complex molecule featuring a bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a carbonyl group at the 2-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a carbonyl group linked to a thiazole ring. The nitrogen at the 4-position is substituted with a carbonyl group linked to a piperidine ring, which has a methoxy group at the 2-position. The nitrogen at the 5-position is substituted with a carbonyl group linked to a cyclopropyl ring. There is also a cyclohexane ring attached to the 4-position via an ether linkage.</p>
I-370	 <p>Chemical structure of I-370: A complex molecule featuring a bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a carbonyl group at the 2-position. The nitrogen at the 1-position is substituted with a carbonyl group linked to a thiazole ring. The nitrogen at the 4-position is substituted with a carbonyl group linked to a piperidine ring, which has a cyclopropyl group at the 2-position. The nitrogen at the 5-position is substituted with a carbonyl group linked to a cyclopropyl ring.</p>

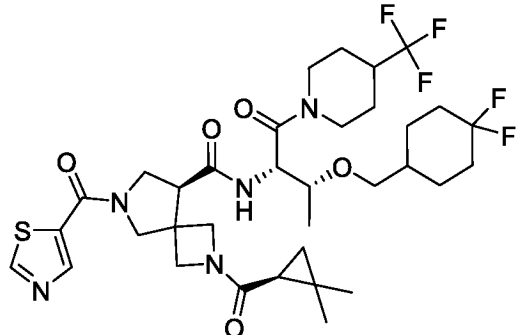
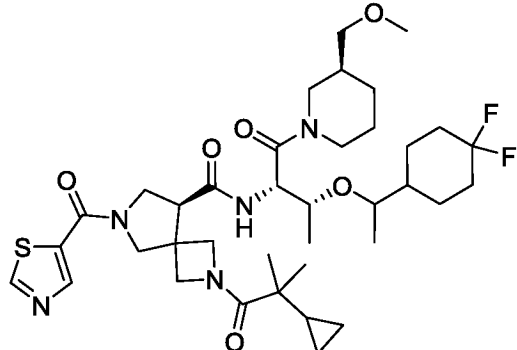
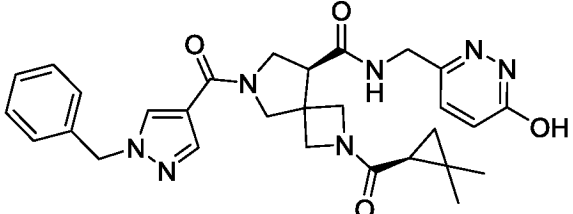
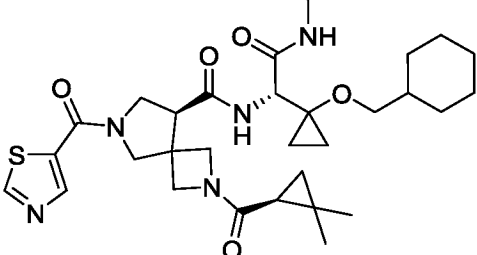
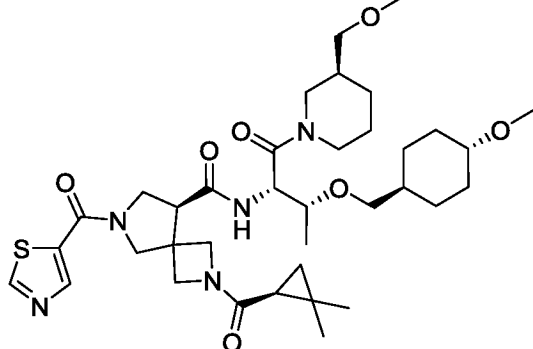
I-371	 <p>Chemical structure of I-371: A complex molecule featuring a bicyclic core (a 5-membered ring fused to a 6-membered ring). The 5-membered ring has a nitrogen atom substituted with a benzyl group and a carbonyl group. The 6-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a methoxy group. The carbonyl group on the 6-membered ring is further substituted with a cyclopropyl ring.</p>
I-372	 <p>Chemical structure of I-372: A complex molecule featuring a bicyclic core (a 5-membered ring fused to a 6-membered ring). The 5-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a benzyl group. The 6-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a methyl group. The carbonyl group on the 6-membered ring is further substituted with a cyclopropyl ring. The 5-membered ring also has a carbonyl group substituted with a methyl group.</p>
I-373	 <p>Chemical structure of I-373: A complex molecule featuring a bicyclic core (a 5-membered ring fused to a 6-membered ring). The 5-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a benzyl group. The 6-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a methyl group. The carbonyl group on the 6-membered ring is further substituted with a cyclopropyl ring. The 5-membered ring also has a carbonyl group substituted with a methyl group.</p>
I-374	 <p>Chemical structure of I-374: A complex molecule featuring a bicyclic core (a 5-membered ring fused to a 6-membered ring). The 5-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a thiazole ring. The 6-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a methyl group. The carbonyl group on the 6-membered ring is further substituted with a cyclopropyl ring. The 5-membered ring also has a carbonyl group substituted with a methyl group. The 6-membered ring is further substituted with a methoxy group and a cyclohexane ring.</p>
I-375	 <p>Chemical structure of I-375: A complex molecule featuring a bicyclic core (a 5-membered ring fused to a 6-membered ring). The 5-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a thiazole ring. The 6-membered ring has a nitrogen atom substituted with a carbonyl group and a methyl group. The carbonyl group on the 6-membered ring is further substituted with a cyclopropyl ring. The 5-membered ring also has a carbonyl group substituted with a methyl group. The 6-membered ring is further substituted with a methoxy group and a cyclohexane ring.</p>

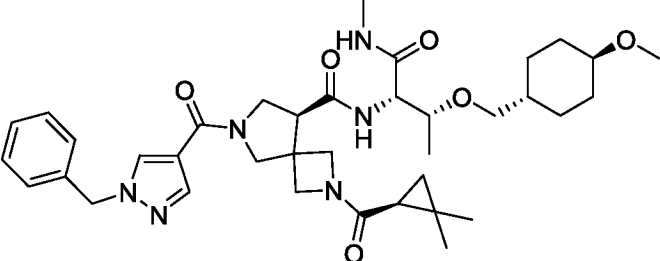
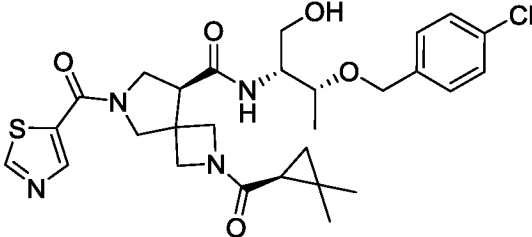
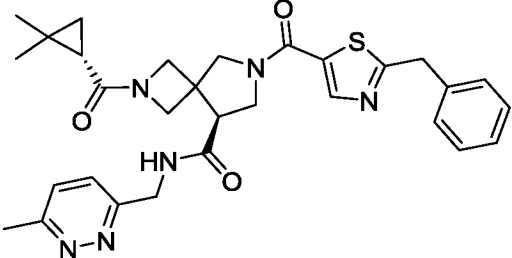
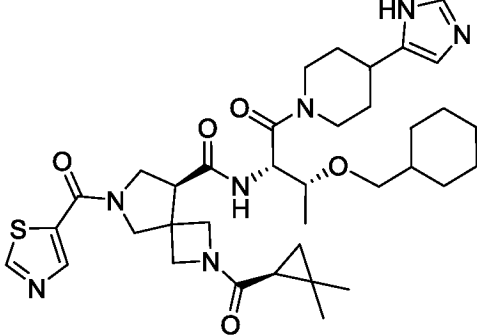
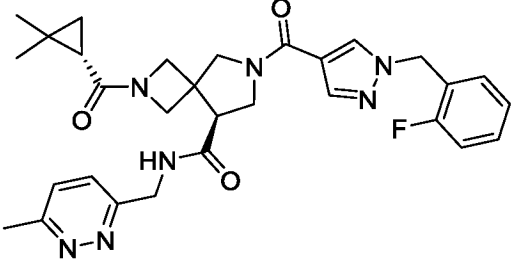
I-376	 <p>Chemical structure of I-376: A bicyclic piperazine derivative with a tert-butyl group, a benzimidazole ring, and a 4-chloro-1H-imidazole ring.</p>
I-377	 <p>Chemical structure of I-377: A bicyclic piperazine derivative with a benzimidazole ring, a cyclohexane ring, and a tert-butyl group.</p>
I-378	 <p>Chemical structure of I-378: A bicyclic piperazine derivative with a thiazole ring, a pyridine ring, and a tert-butyl group.</p>
I-379	 <p>Chemical structure of I-379: A bicyclic piperazine derivative with a thiazole ring, a cyclohexane ring, and a hydroxyl group.</p>
I-380	 <p>Chemical structure of I-380: A bicyclic piperazine derivative with a thiazole ring, a piperidine ring, and a difluoromethyl group.</p>
I-381	 <p>Chemical structure of I-381: A bicyclic piperazine derivative with a tert-butyl group, a benzimidazole ring, and a 1-methyl-1H-imidazole ring.</p>

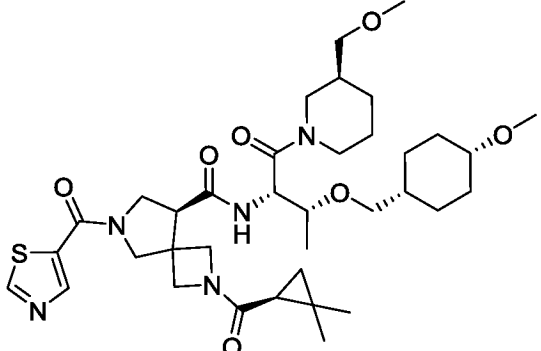
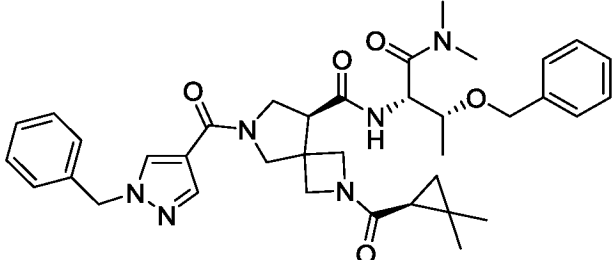
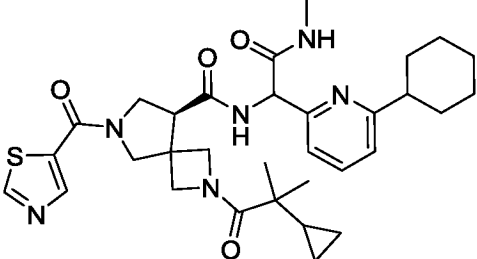
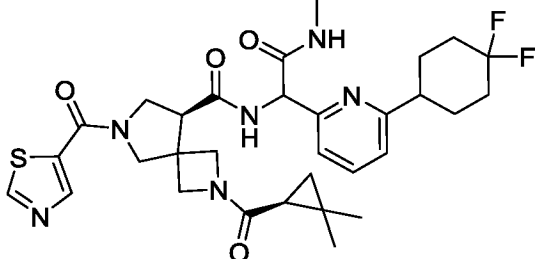
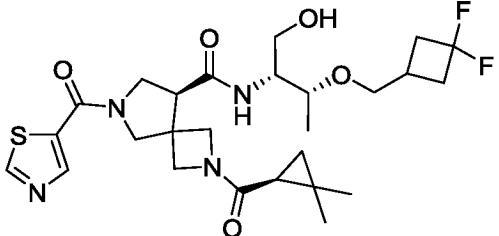
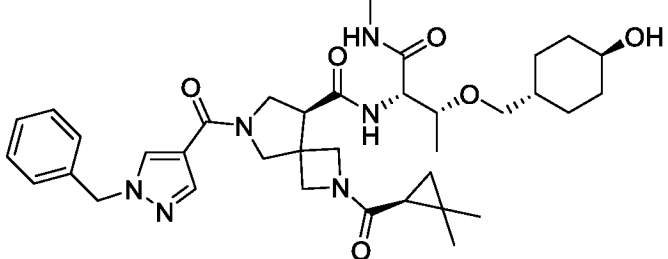
I-382	
I-383	
I-384	
I-385	
I-386	

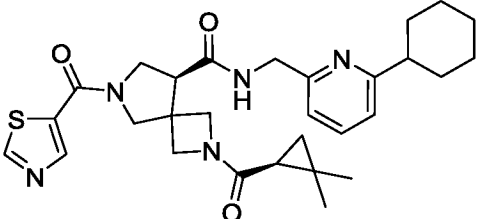
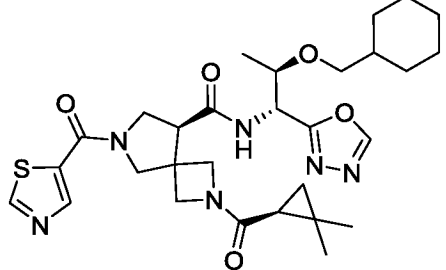
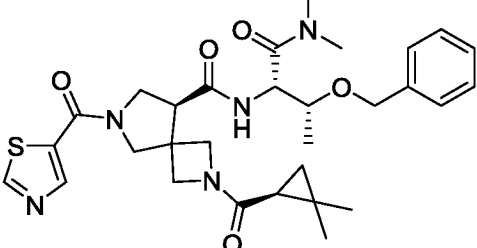
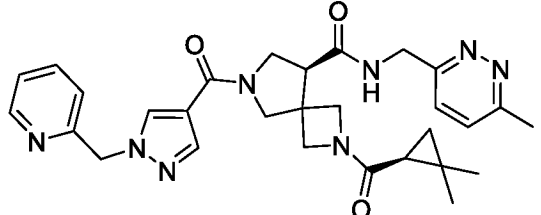
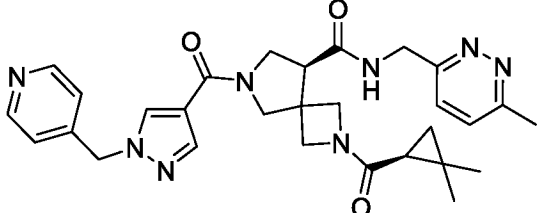
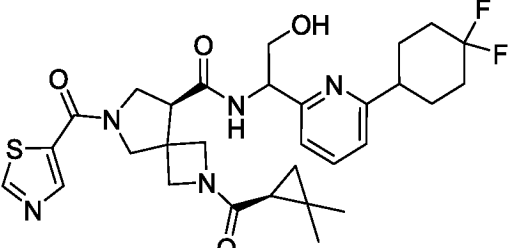
I-387	
I-388	
I-389	
I-390	
I-391	
I-392	

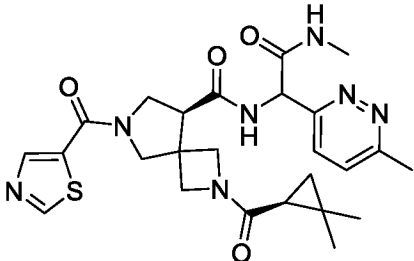
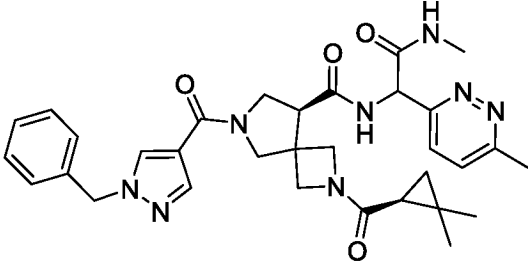
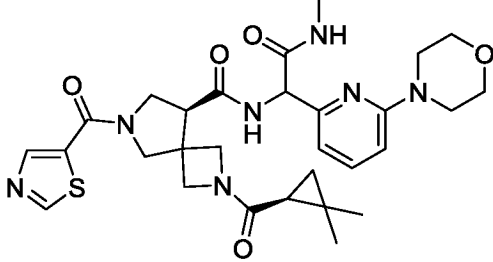
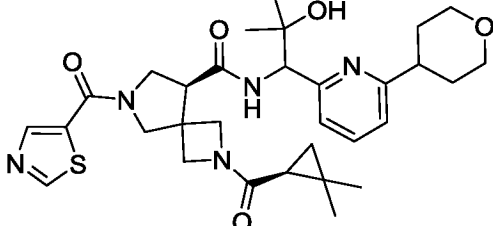
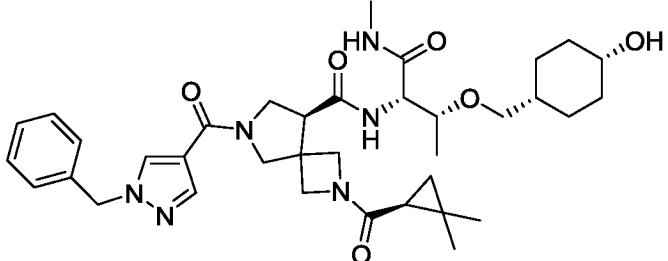
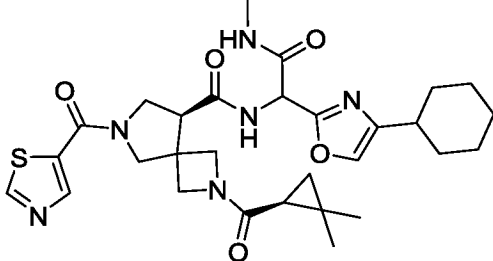
I-393	 <p>Chemical structure I-393: A complex molecule featuring a bicyclic core with a carbonyl group, a thiazole ring, and a benzyl group.</p>
I-394	 <p>Chemical structure I-394: A complex molecule featuring a bicyclic core with a thiazole ring, a piperidine ring, and a trifluoromethoxy group.</p>
I-395	 <p>Chemical structure I-395: A complex molecule featuring a bicyclic core with a thiazole ring, a piperidine ring, and a cyclohexane ring.</p>
I-396	 <p>Chemical structure I-396: A complex molecule featuring a bicyclic core with a carbonyl group, a thiazole ring, and a cyclohexane ring.</p>
I-397	 <p>Chemical structure I-397: A complex molecule featuring a bicyclic core with a thiazole ring, a piperidine ring, and a hydroxyl group.</p>

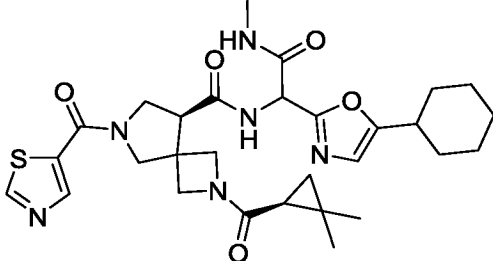
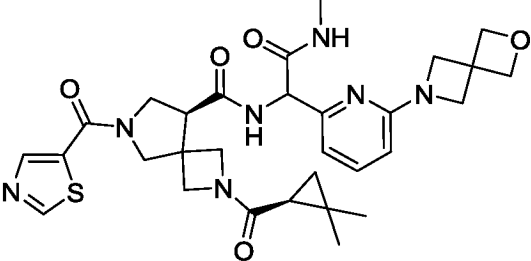
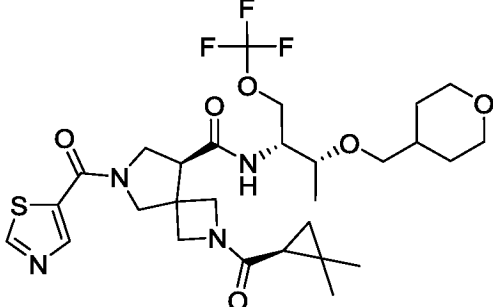
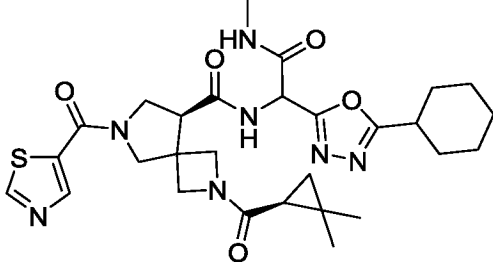
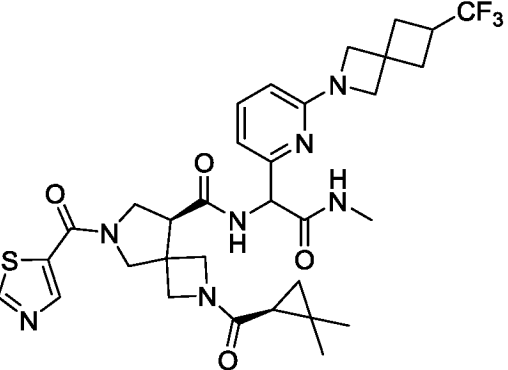
<p>I-398</p>	
<p>I-399</p>	
<p>I-400</p>	
<p>I-401</p>	
<p>I-402</p>	

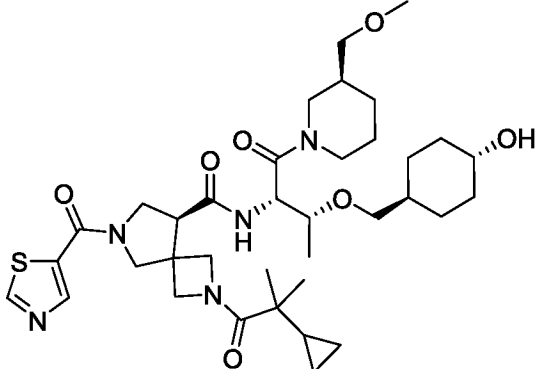
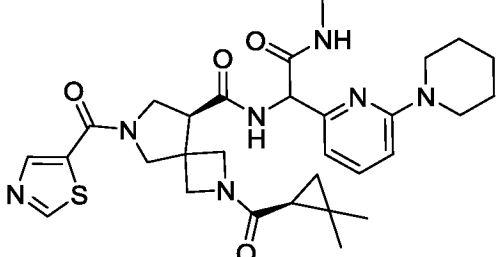
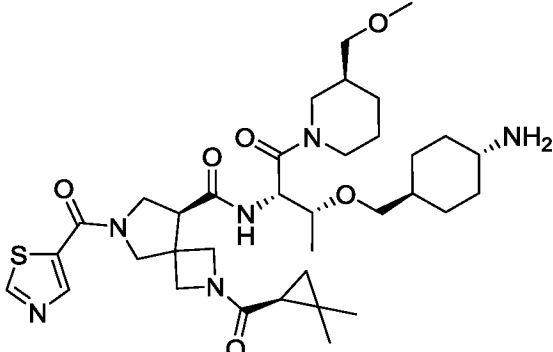
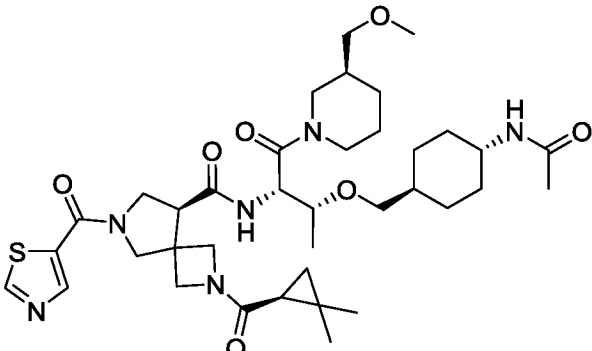
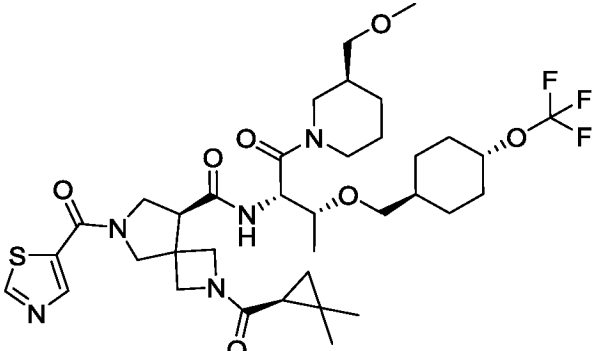
I-403	 <p>Chemical structure of I-403: A bicyclic core consisting of a 5-membered ring fused to a 6-membered ring, both containing nitrogen atoms. The 5-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 1-phenyl-1H-imidazole ring. The 6-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 1,1-dimethylcyclopropane ring. The bicyclic core is further substituted with a secondary amide group (-NH-) and a quaternary carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl chain. The propyl chain is substituted with a methoxy group and a 4-methoxycyclohexyl group.</p>
I-404	 <p>Chemical structure of I-404: A bicyclic core consisting of a 5-membered ring fused to a 6-membered ring, both containing nitrogen atoms. The 5-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 2-thiazole ring. The 6-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 1,1-dimethylcyclopropane ring. The bicyclic core is further substituted with a secondary amide group (-NH-) and a quaternary carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl chain. The propyl chain is substituted with a methoxy group and a 4-chlorobenzyl group.</p>
I-405	 <p>Chemical structure of I-405: A bicyclic core consisting of a 5-membered ring fused to a 6-membered ring, both containing nitrogen atoms. The 5-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 1,1-dimethylcyclopropane ring. The 6-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 2-thiazole ring, which is further substituted with a benzyl group. The bicyclic core is further substituted with a secondary amide group (-NH-) and a quaternary carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl chain. The propyl chain is substituted with a methoxy group and a 4-methyl-2-pyridylmethyl group.</p>
I-406	 <p>Chemical structure of I-406: A bicyclic core consisting of a 5-membered ring fused to a 6-membered ring, both containing nitrogen atoms. The 5-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 2-thiazole ring. The 6-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 1,1-dimethylcyclopropane ring. The bicyclic core is further substituted with a secondary amide group (-NH-) and a quaternary carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl chain. The propyl chain is substituted with a methoxy group and a 4-(1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-ylmethyl group.</p>
I-407	 <p>Chemical structure of I-407: A bicyclic core consisting of a 5-membered ring fused to a 6-membered ring, both containing nitrogen atoms. The 5-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 1,1-dimethylcyclopropane ring. The 6-membered ring is substituted with a carbonyl group attached to a 2-thiazole ring, which is further substituted with a 4-fluorophenylmethyl group. The bicyclic core is further substituted with a secondary amide group (-NH-) and a quaternary carbon atom bonded to a methyl group, a hydroxyl group, and a propyl chain. The propyl chain is substituted with a methoxy group and a 4-methyl-2-pyridylmethyl group.</p>

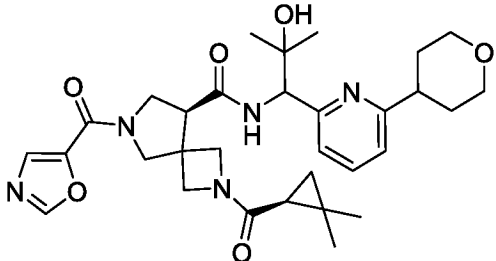
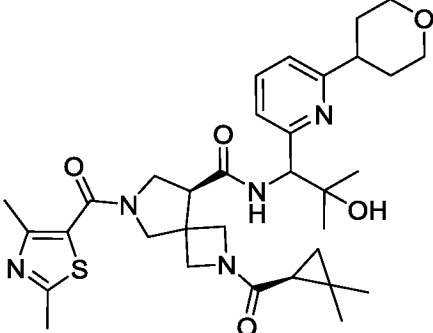
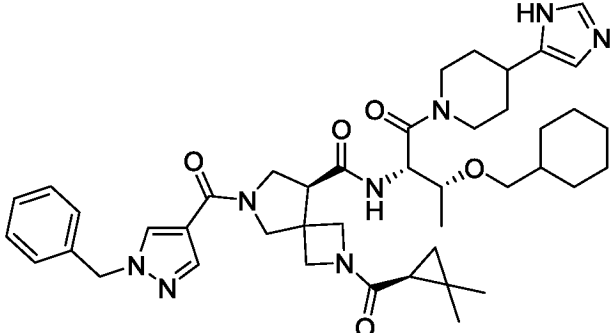
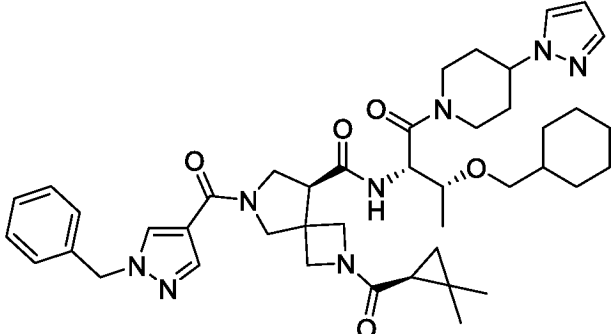
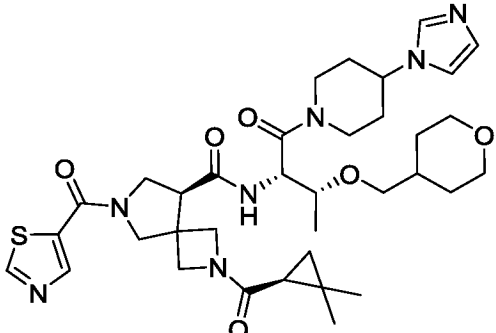
I-408	
I-409	
I-410	
I-411	
I-412	
I-413	

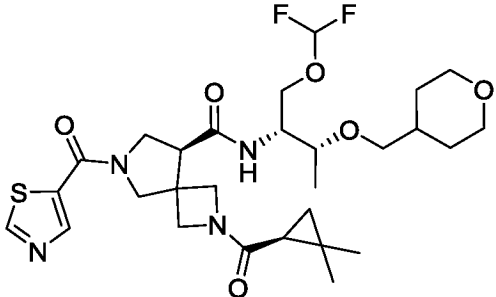
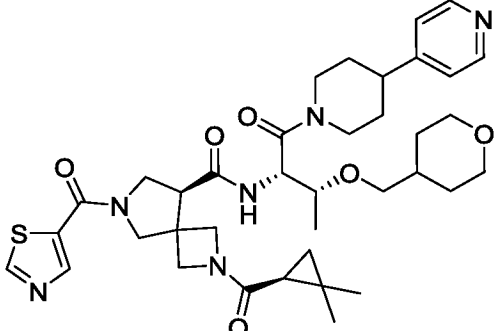
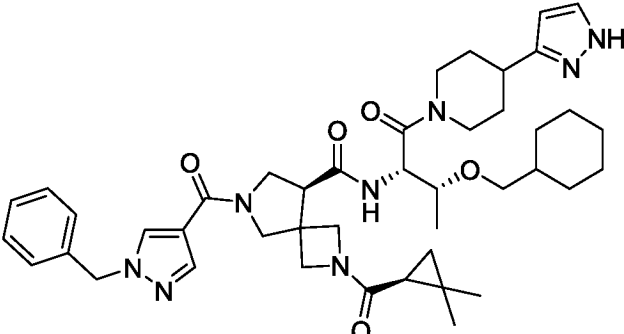
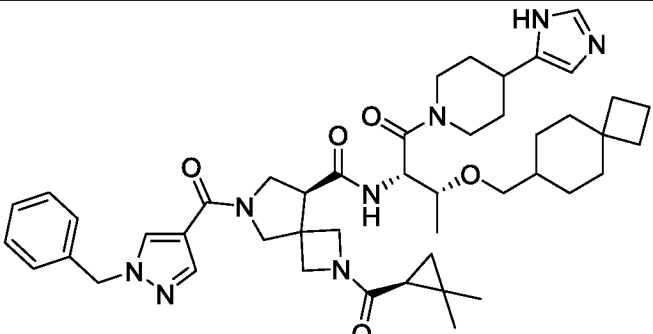
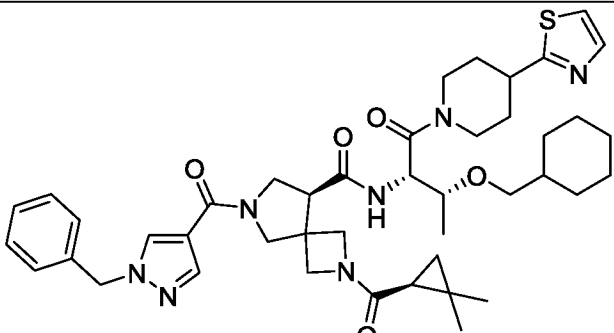
I-414	 <p>Chemical structure I-414: A bicyclic core (8-membered ring fused to a 5-membered ring) with a thiazole ring attached to the 8-membered ring. The 5-membered ring has a tert-butyl group. The 8-membered ring has a carbonyl group and a secondary amide group. The secondary amide group is connected to a pyridine ring, which is further connected to a cyclohexane ring.</p>
I-415	 <p>Chemical structure I-415: Similar to I-414, but the secondary amide group is connected to a 1,2,4-oxadiazole ring. The 1,2,4-oxadiazole ring is further connected to a cyclohexylmethoxy group.</p>
I-416	 <p>Chemical structure I-416: Similar to I-414, but the secondary amide group is connected to a dimethylamino group. The dimethylamino group is further connected to a benzyl group.</p>
I-417	 <p>Chemical structure I-417: Similar to I-414, but the secondary amide group is connected to a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to a methyl group.</p>
I-418	 <p>Chemical structure I-418: Similar to I-417, but the secondary amide group is connected to a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to a methyl group.</p>
I-419	 <p>Chemical structure I-419: Similar to I-414, but the secondary amide group is connected to a hydroxyl group. The hydroxyl group is further connected to a difluorocyclohexane ring.</p>

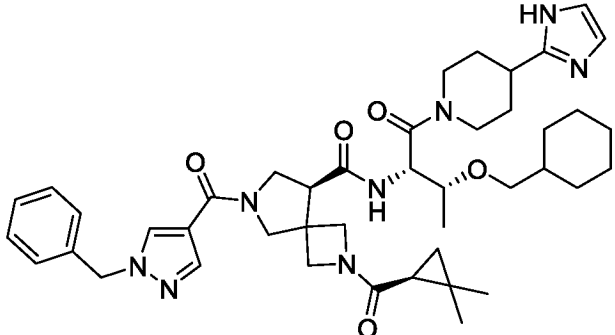
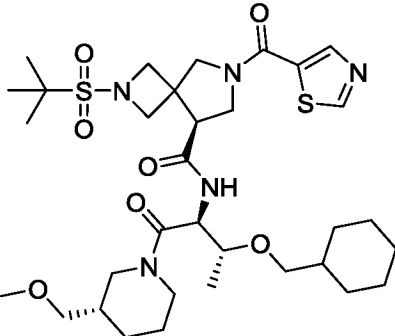
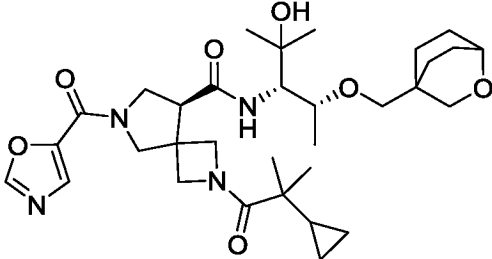
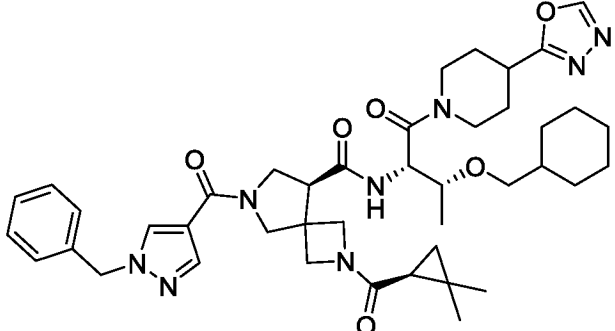
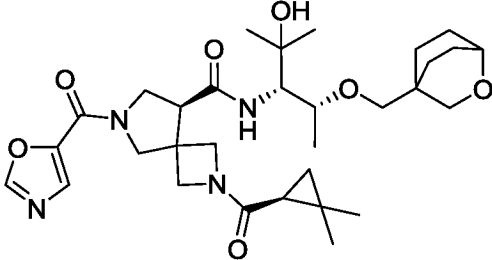
I-420	
I-421	
I-422	
I-423	
I-424	
I-425	

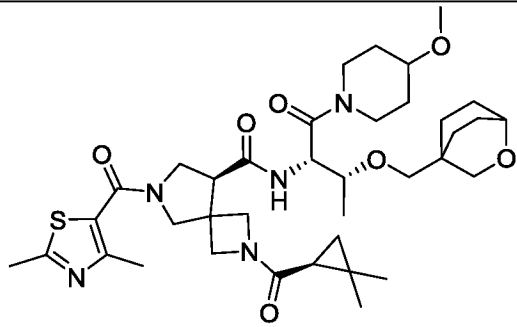
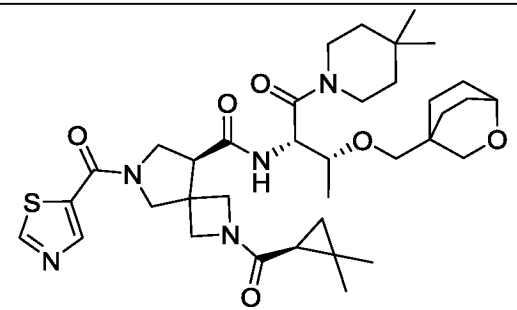
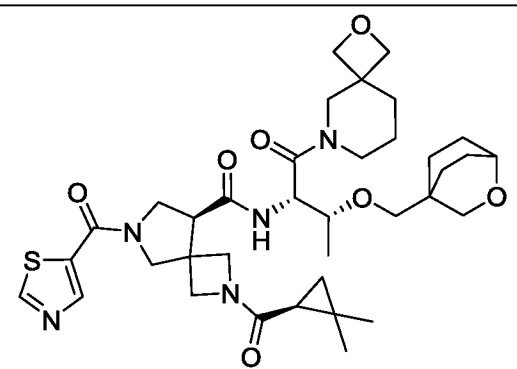
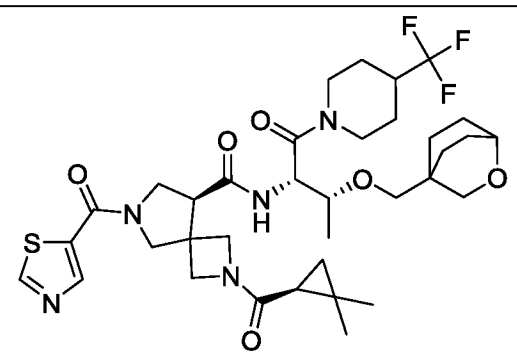
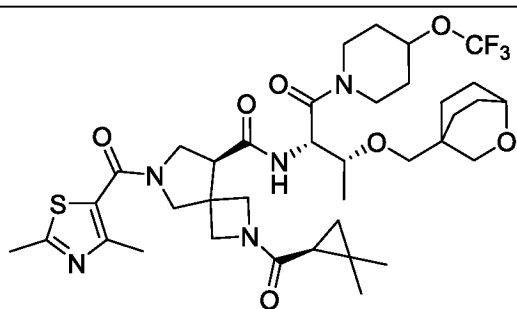
I-426	 <p>Chemical structure I-426: A bicyclic core (8-membered ring fused to a 5-membered ring) with a thiazole ring attached to the 8-membered ring. The core is substituted with a carbonyl group and a cyclohexane ring.</p>
I-427	 <p>Chemical structure I-427: A bicyclic core with a thiazole ring attached to the 8-membered ring. The core is substituted with a carbonyl group and a pyridine ring.</p>
I-428	 <p>Chemical structure I-428: A bicyclic core with a thiazole ring attached to the 8-membered ring. The core is substituted with a carbonyl group and a trifluoromethyl group.</p>
I-429	 <p>Chemical structure I-429: A bicyclic core with a thiazole ring attached to the 8-membered ring. The core is substituted with a carbonyl group and a cyclohexane ring.</p>
I-430	 <p>Chemical structure I-430: A bicyclic core with a thiazole ring attached to the 8-membered ring. The core is substituted with a carbonyl group and a pyridine ring.</p>

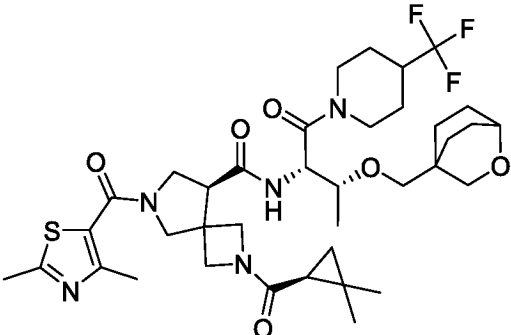
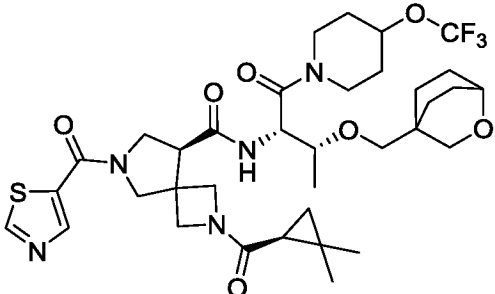
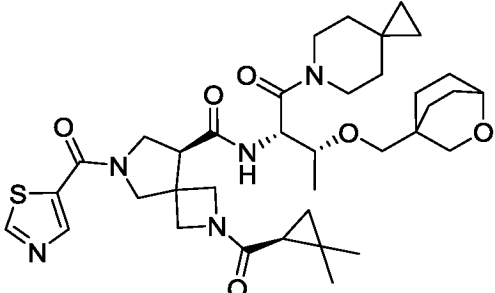
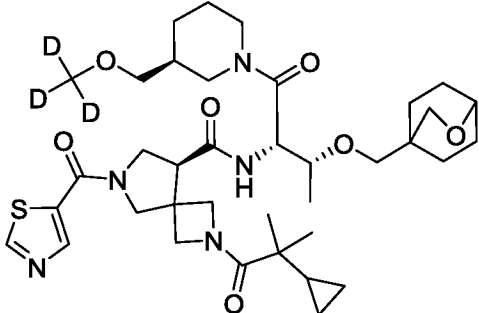
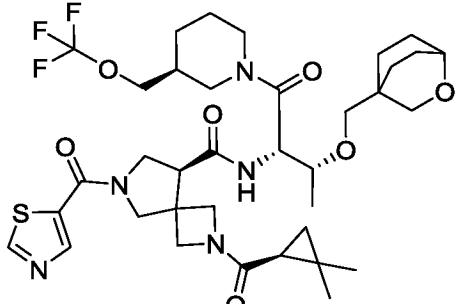
I-431	
I-432	
I-433	
I-434	
I-435	

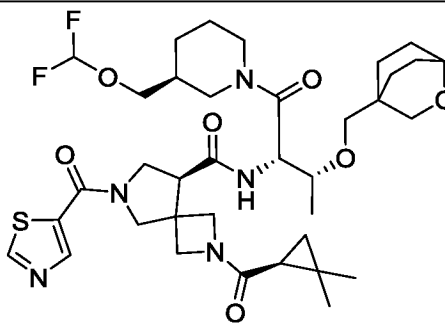
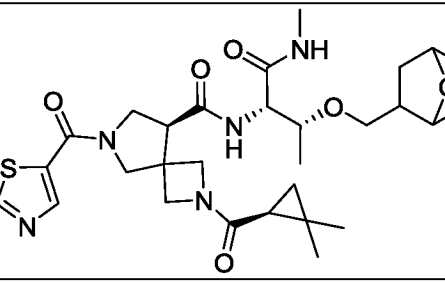
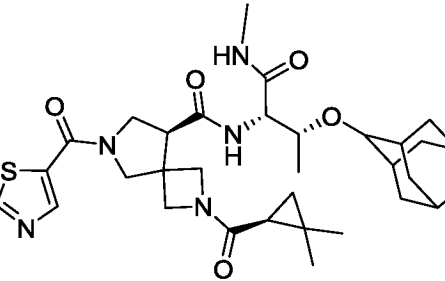
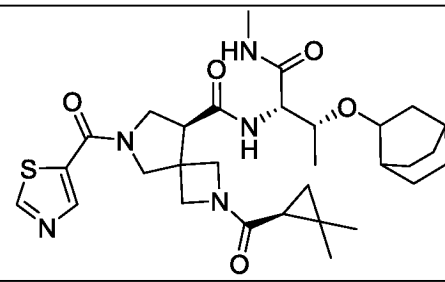
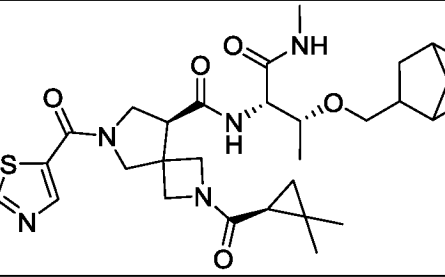
I-436	
I-437	
I-438	
I-439	
I-440	

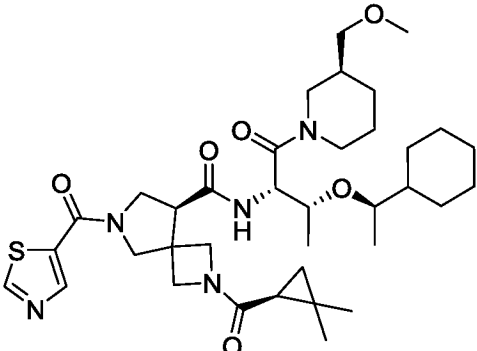
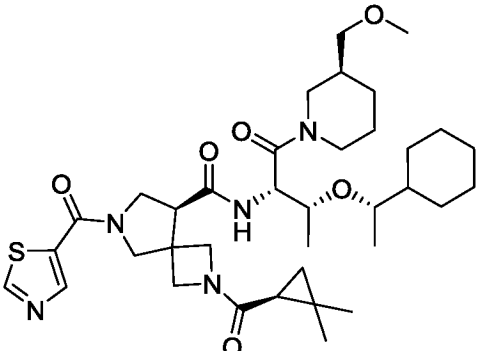
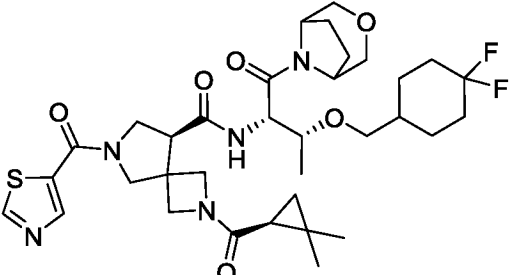
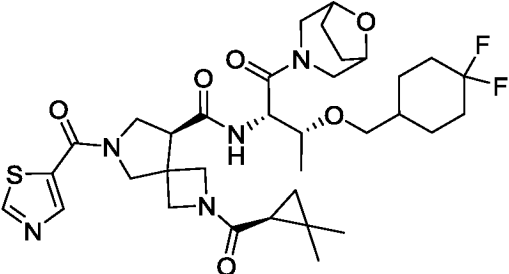
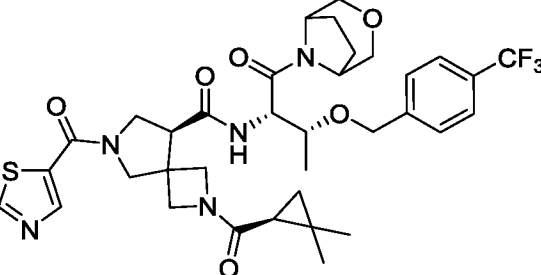
I-441	 <p>Chemical structure I-441: A complex molecule featuring a bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a thiazole ring attached to one of the bridgehead nitrogens. The core is substituted with a tert-butyl group and a morpholine ring. A side chain is attached to the core, containing a difluoroethyl group and a morpholine ring.</p>
I-442	 <p>Chemical structure I-442: Similar to I-441, but with a pyridine ring instead of a morpholine ring on the side chain.</p>
I-443	 <p>Chemical structure I-443: Similar to I-441, but with a benzimidazole ring and a cyclohexane ring on the side chain.</p>
I-444	 <p>Chemical structure I-444: Similar to I-441, but with a benzimidazole ring, a cyclohexane ring, and a bicyclo[2.2.1]heptane ring on the side chain.</p>
I-445	 <p>Chemical structure I-445: Similar to I-441, but with a benzimidazole ring, a cyclohexane ring, and a thiazole ring on the side chain.</p>

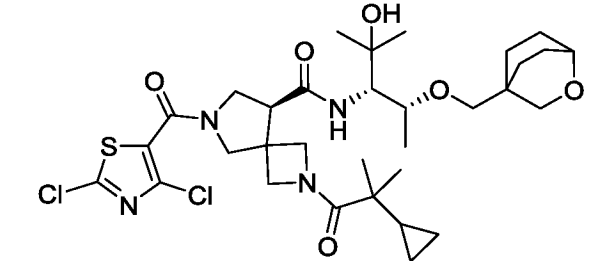
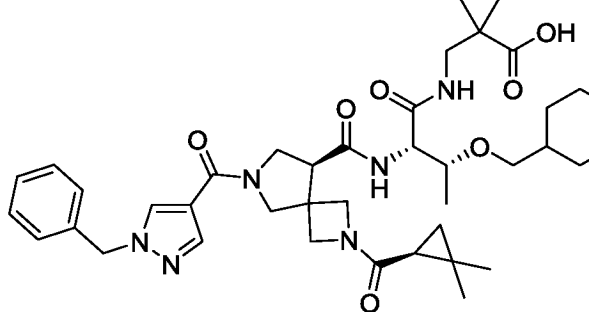
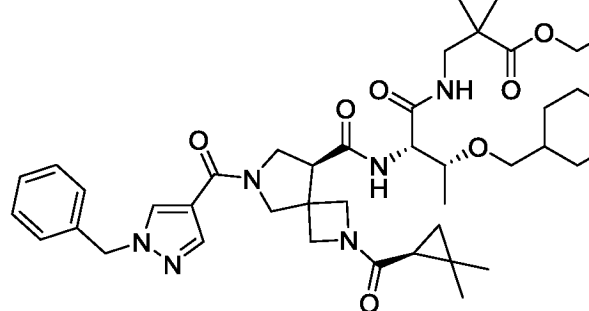
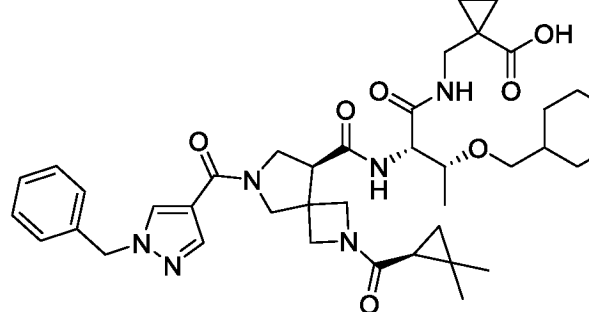
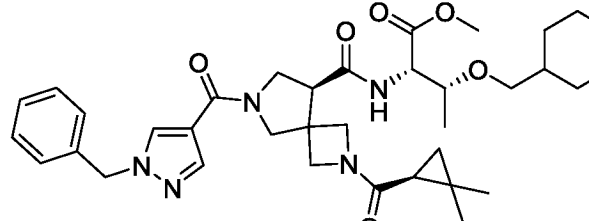
I-446	
I-447	
I-448	
I-449	
I-450	

I-451	
I-452	
I-453	
I-454	
I-455	

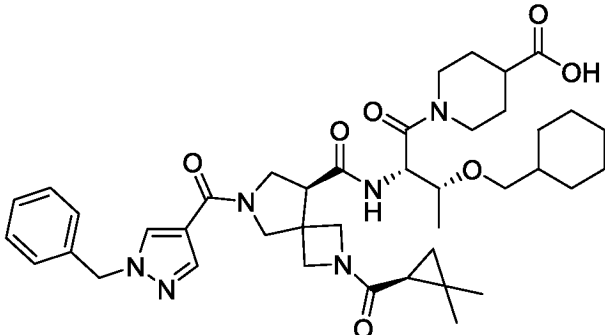
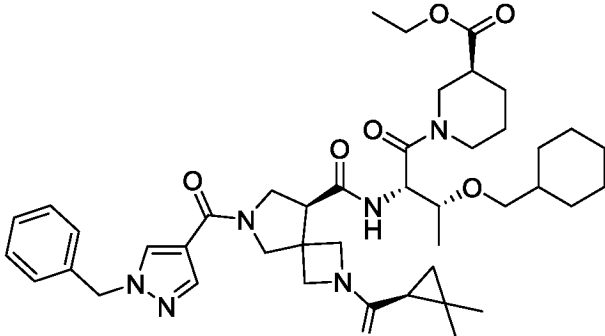
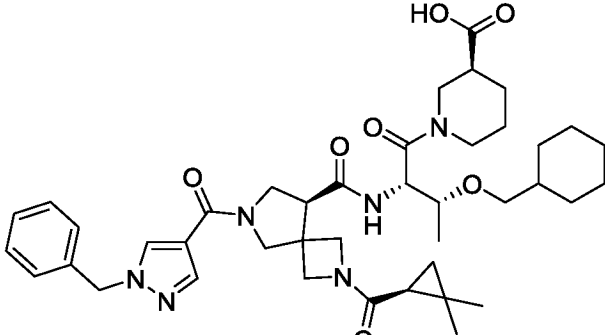
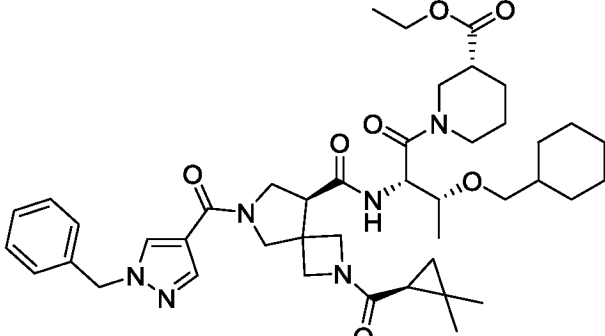
I-456	
I-457	
I-458	
I-459	
I-460	

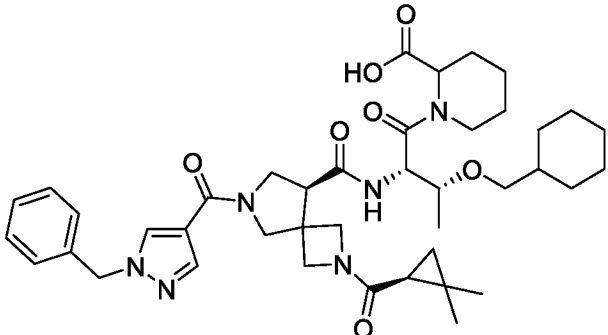
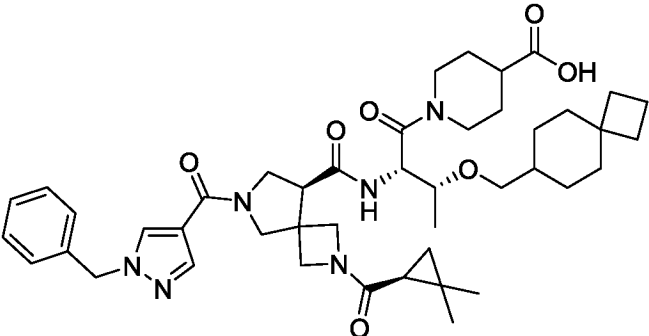
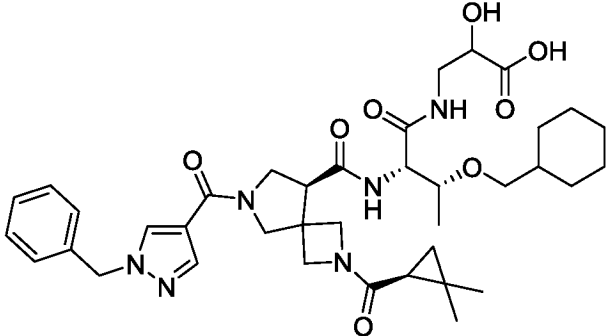
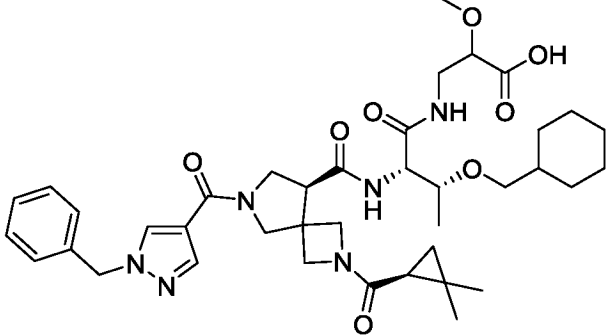
I-461	
I-462	
I-463	
I-464	
I-465	

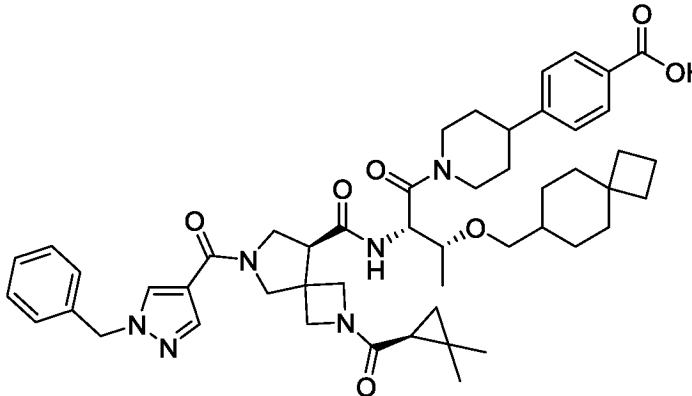
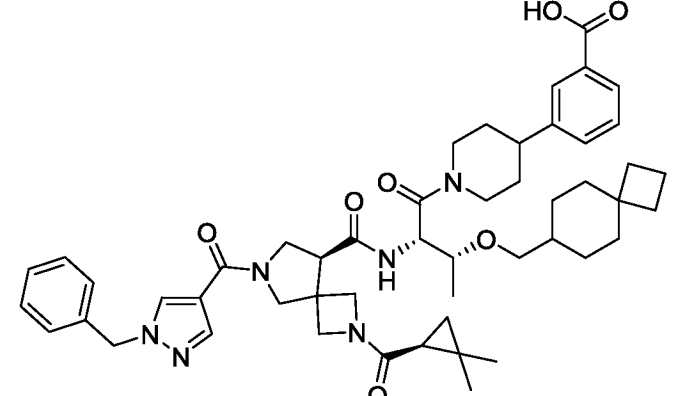
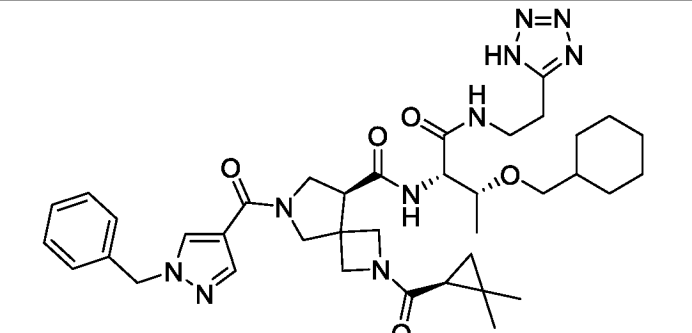
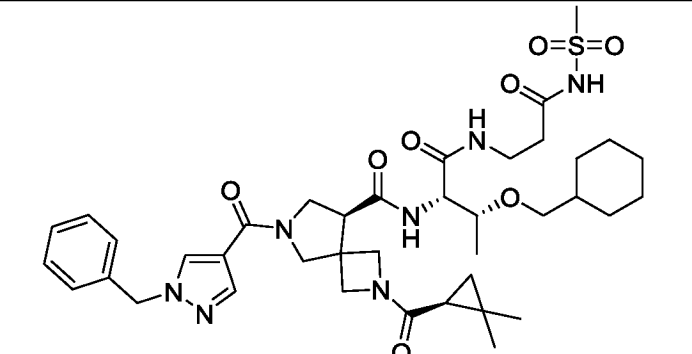
I-466	
I-467	
I-468	
I-469	
I-470	

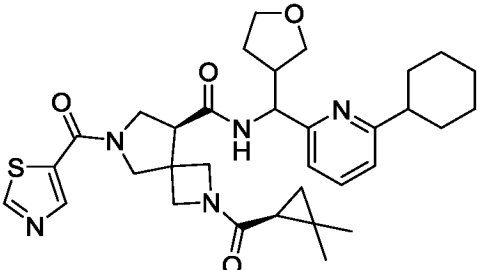
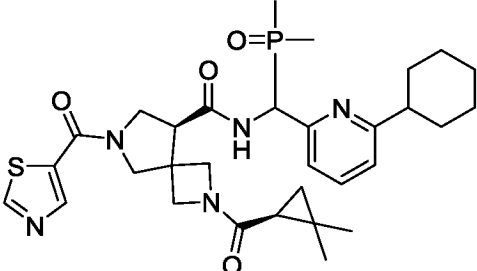
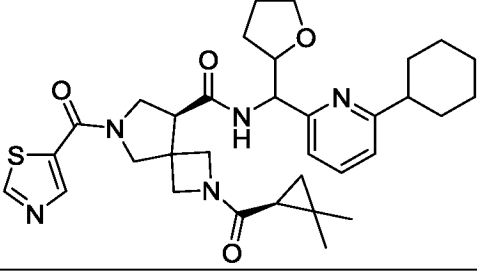
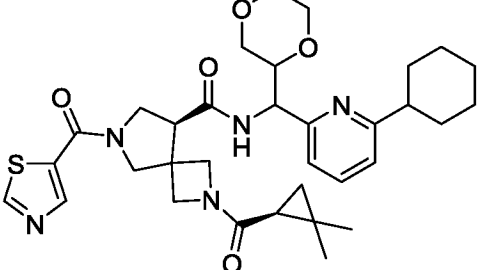
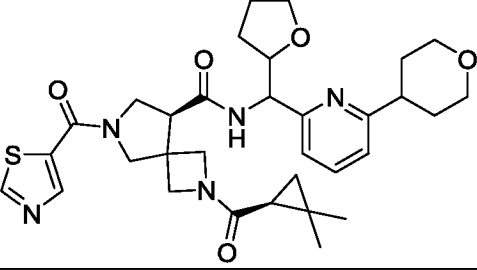
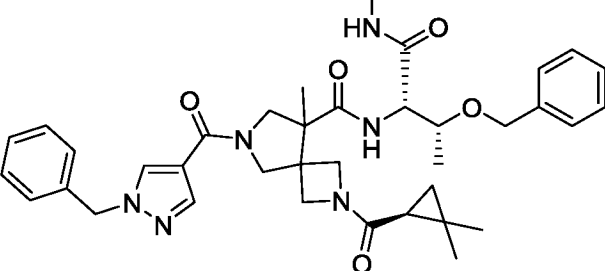
I-471	
I-472	
I-473	
I-474	
I-475	

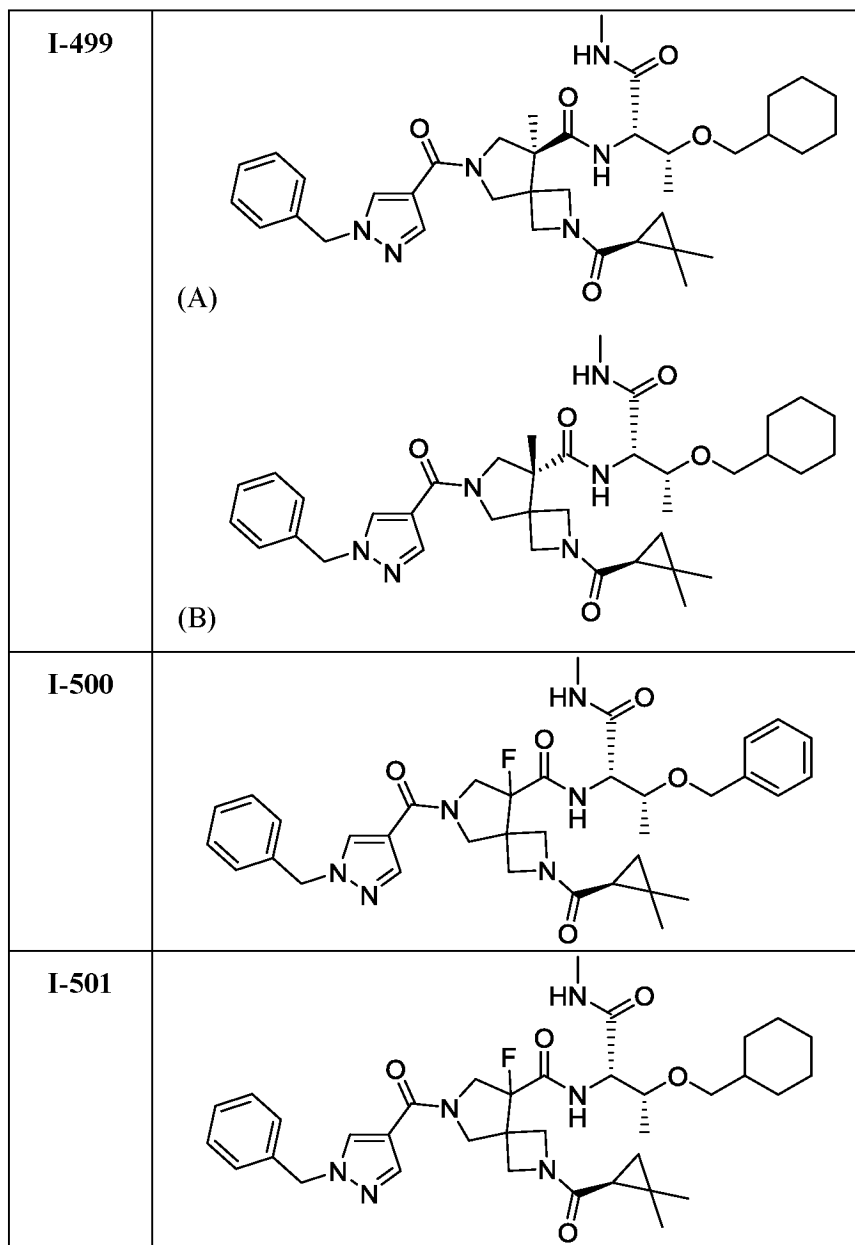
I-476	
I-477	
I-478	
I-479	
I-480	

I-481	 <p>Chemical structure I-481: A complex molecule featuring a bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a benzimidazole ring system attached to one of the bridgehead nitrogens. The bicyclic core is further substituted with a cyclohexane ring via an ether linkage and a carboxylic acid group (-COOH) attached to the bicyclic system.</p>
I-482	 <p>Chemical structure I-482: Similar to I-481, but the carboxylic acid group is replaced by an ethyl ester group (-COOEt).</p>
I-483	 <p>Chemical structure I-483: Similar to I-481, but the cyclohexane ring is attached to the bicyclic core with a different stereochemistry (indicated by a dashed bond).</p>
I-484	 <p>Chemical structure I-484: Similar to I-482, but the cyclohexane ring is attached to the bicyclic core with a different stereochemistry (indicated by a dashed bond).</p>

I-485	 <p>Chemical structure I-485: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a benzimidazole ring system attached to one of the bridgehead nitrogens. The core is substituted with a tert-butyl group and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a cyclohexylmethoxy group and a carboxylic acid group.</p>
I-486	 <p>Chemical structure I-486: Similar to I-485, but the piperidine ring is substituted with a bicyclo[2.2.1]heptane-2-ylmethoxy group instead of a cyclohexylmethoxy group. The carboxylic acid group is also present.</p>
I-487	 <p>Chemical structure I-487: Similar to I-485, but the piperidine ring is substituted with a cyclohexylmethoxy group and a hydroxyethylamino group. The carboxylic acid group is also present.</p>
I-488	 <p>Chemical structure I-488: Similar to I-487, but the hydroxyethylamino group is substituted with a methoxy group. The carboxylic acid group is also present.</p>

<p>I-489</p>	 <p>Chemical structure of I-489: A complex molecule featuring a central bicyclic core (a bicyclo[2.2.1]heptane derivative) with a nitrogen atom. The core is substituted with a benzimidazole ring (via a methylene group), a carbonyl group, and a cyclopropylmethyl group. A side chain is attached to the core, containing a piperidine ring, a cyclohexane ring, and a cyclobutane ring, all connected via ether linkages. The side chain also includes a carboxylic acid group (-COOH).</p>
<p>I-490</p>	 <p>Chemical structure of I-490: Similar to I-489, but the carboxylic acid group is shown as a carboxylate group (-COO⁻).</p>
<p>I-491</p>	 <p>Chemical structure of I-491: Similar to I-489, but the side chain is substituted with a diazole ring (1,2,4-triazole) instead of a piperidine ring.</p>
<p>I-492</p>	 <p>Chemical structure of I-492: Similar to I-491, but the side chain is substituted with a sulfonamide group (-SO₂NH₂) instead of a diazole ring.</p>

I-493	 <p>Chemical structure I-493: A bicyclic core (8-membered ring fused to a 5-membered ring) with a thiazole ring attached to the 8-membered ring. The 5-membered ring has a nitrogen atom bonded to a tert-butyl group. The 8-membered ring has a carbonyl group attached to a morpholine ring, which is further substituted with a cyclohexane ring.</p>
I-494	 <p>Chemical structure I-494: Similar to I-493, but the morpholine ring is substituted with a phosphate group (O=P-).</p>
I-495	 <p>Chemical structure I-495: Similar to I-493, but the morpholine ring is substituted with another morpholine ring.</p>
I-496	 <p>Chemical structure I-496: Similar to I-493, but the morpholine ring is substituted with a morpholine ring.</p>
I-497	 <p>Chemical structure I-497: Similar to I-493, but the morpholine ring is substituted with a morpholine ring.</p>
I-498	 <p>Chemical structure I-498: A bicyclic core with a benzimidazole ring attached to the 8-membered ring. The 5-membered ring has a nitrogen atom bonded to a tert-butyl group. The 8-membered ring has a carbonyl group attached to a morpholine ring, which is further substituted with a benzyl group and a morpholine ring.</p>



[00141] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, представленное в Таблице 1 выше, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложено соединение, представленное в Таблице 1 выше, или его фармацевтически приемлемая соль, и любые их энантиомеры, диастереомеры или конформационные изомеры. В настоящем изобретении рассматривают любые и все энантиомеры, диастереомеры и конформационные изомеры соединения, представленного в настоящей заявке.

10 [00142] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение в

соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом, лекарственной основой, адъювантом или разбавителем. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, представленное в Таблице 1 выше, или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом, лекарственной основой, адъювантом или разбавителем. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительный терапевтический агент.

[00143] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен комплекс, содержащий белок CDK2 и соединение в соответствии с настоящим изобретением.

[00144] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования активности циклинзависимой киназы. (CDK). В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение в контакт соединения в соответствии с настоящим изобретением с CDK. В некоторых вариантах осуществления соединение и CDK контактируют *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления соединение и CDK контактируют *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления CDK выбирают из CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12 и CDK13. В некоторых вариантах осуществления CDK представляет собой CDK2. В некоторых вариантах осуществления CDK представляет собой CDK3. В некоторых вариантах осуществления CDK представляет собой CDK4. В некоторых вариантах осуществления CDK представляет собой CDK6. В некоторых вариантах осуществления в способе ингибируется активность как CDK2, так и CDK3. В некоторых вариантах осуществления в способе ингибируется активность CDK2 и одного или обоих CDK4 и CDK6.

[00145] В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют активность одного или нескольких CDK, выбранных из CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12 и CDK13. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют CDK2. В некоторых вариантах осуществления соединения в

соответствии с настоящим изобретением ингибируют CDK3. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют CDK4. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют CDK5. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют CDK6. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой ингибиторы CDK2/3. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой ингибиторы CDK2/4/6.

10 [00146] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые избирательно ингибируют CDK2 по сравнению с другими циклинзависимыми киназами (CDK). В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением селективно ингибируют CDK2 по сравнению с одним или несколькими другими CDK, выбранными из CDK1, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, 15 CDK10, CDK11, CDK12 и CDK13. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением селективно ингибируют CDK2, а не CDK4. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением селективно ингибируют CDK2, а не CDK6. В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с 20 настоящим изобретением селективно ингибируют CDK2, а не CDK4 и CDK6.

[00147] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые селективно ингибируют комплексы CDK2/циклин E по сравнению с другими комплексами CDK.

25 4. Общие способы получения соединений в соответствии с данным изобретением

[00148] Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены или выделены, как правило, с помощью синтетических и/или полусинтетических способов, известных специалистам в данной области для аналогичных соединений, и с помощью способов, подробно описанных в 30 примерах настоящей заявки.

[00149] На схемах ниже, где изображены конкретная защитная группа («PG»), уходящая группа («LG») или условие трансформации, специалисту в данной области техники будет понятно, что другие защитные группы, уходящие

5 группы и условия трансформации также подходят и предполагаются. Такие группы и превращения подробно описаны в *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, и Structure*, M. B. Smith и J. March, 5^е издание, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2^е издание, John Wiley & Sons, 1999, и *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3^е издание, John Wiley & Sons, 1999, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

10 [00150] Используемая в настоящей заявке фраза «уходящая группа» (LG) включает, помимо прочего, галогены (например, фторид, хлорид, бромид, йодид), сульфонаты (например, мезилат, тозилат, бензолсульфонат, брозилат, нозилат, трифлат), диазоний и т.п.

15 [00151] Аминозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают в себя те, которые подробно описаны в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3^е издание, John Wiley & Sons, 1999, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки. Подходящие аминозащитные группы включают в себя, помимо прочего, аралкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и т.п. Примеры таких групп включают в себя *трет*-бутилоксикарбонил (BOC), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксокарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и т.п.

20 [00152] Предлагаемые в настоящем изобретении соединения, включая соединения Формулы I и соединения Таблицы 1, обычно можно получить способами, описанными ниже. Реагенты и условия могут быть модифицированы и заменены с использованием знаний, общедоступных для обычного специалиста в данной области, по мере необходимости, чтобы получить соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Схема 1: Синтез спироциклической основной структуры

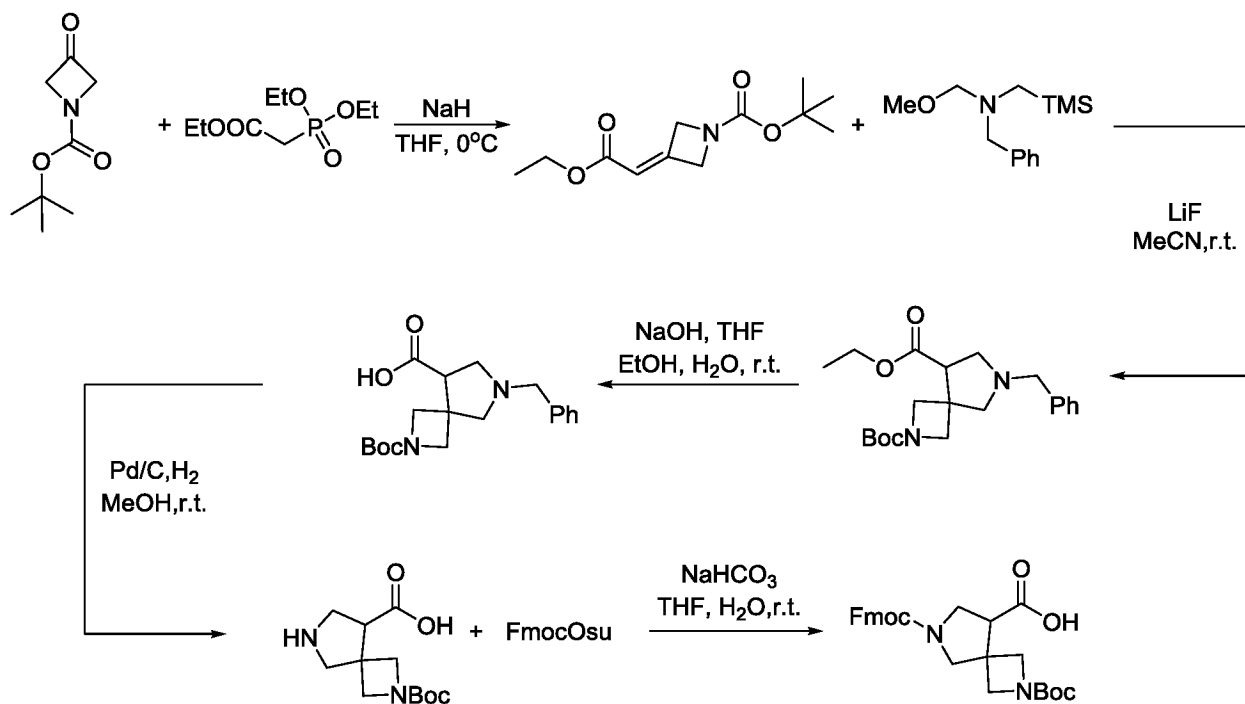


Схема 2: Рацемическая функционализация спироциклической основной

5 структуры

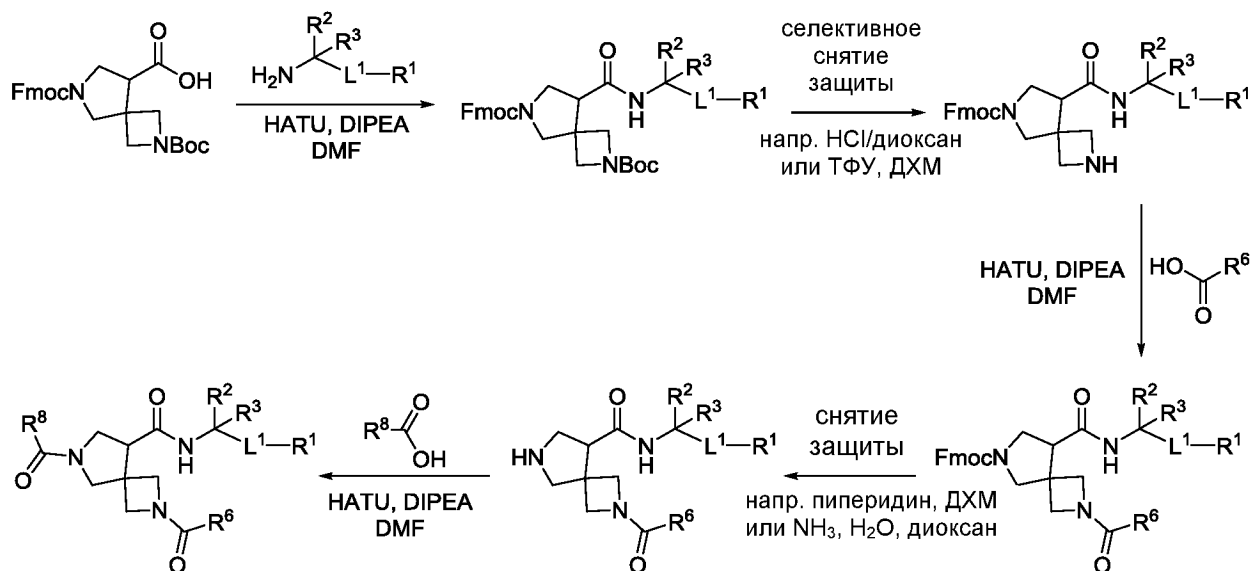


Схема 3: Синтез индивидуальных энантиомеров путем разделения промежуточных продуктов с использованием вспомогательного вещества оксазолидинона

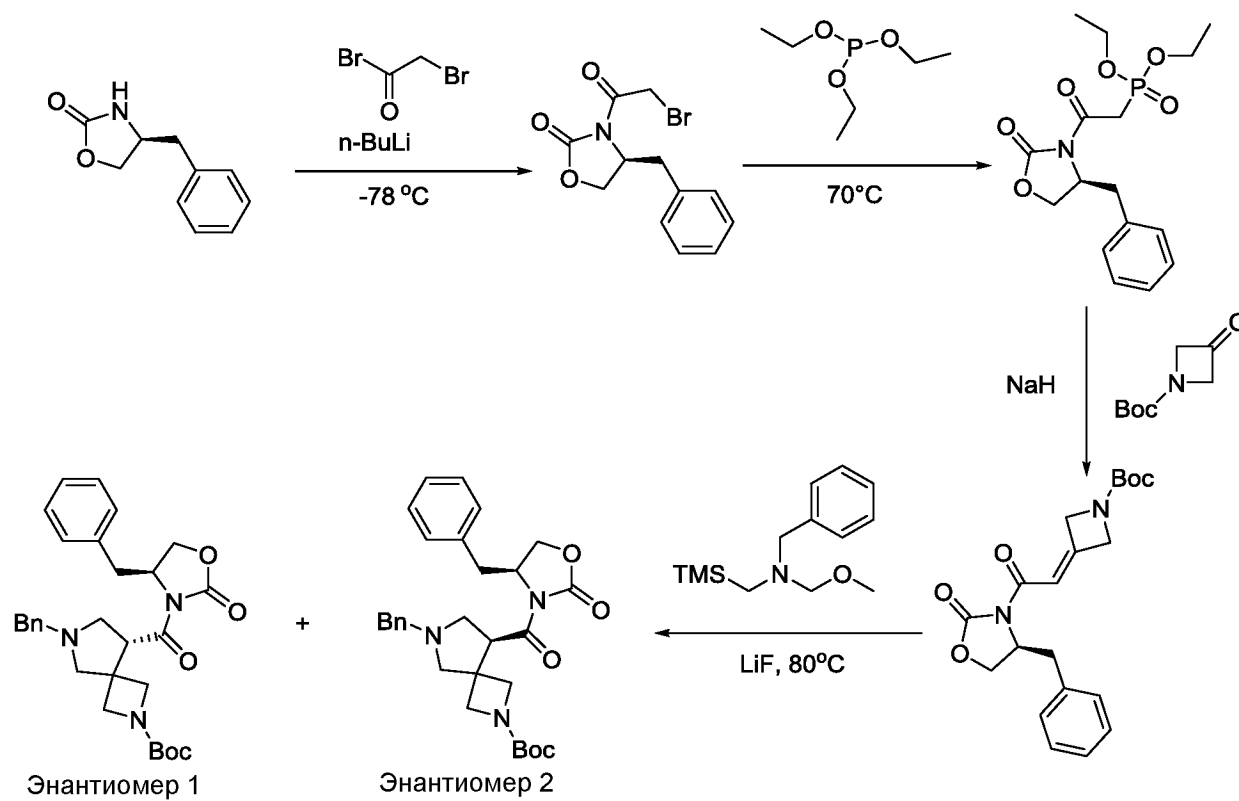


Схема 4: Синтез индивидуальных энантимеров из разделенных промежуточных продуктов

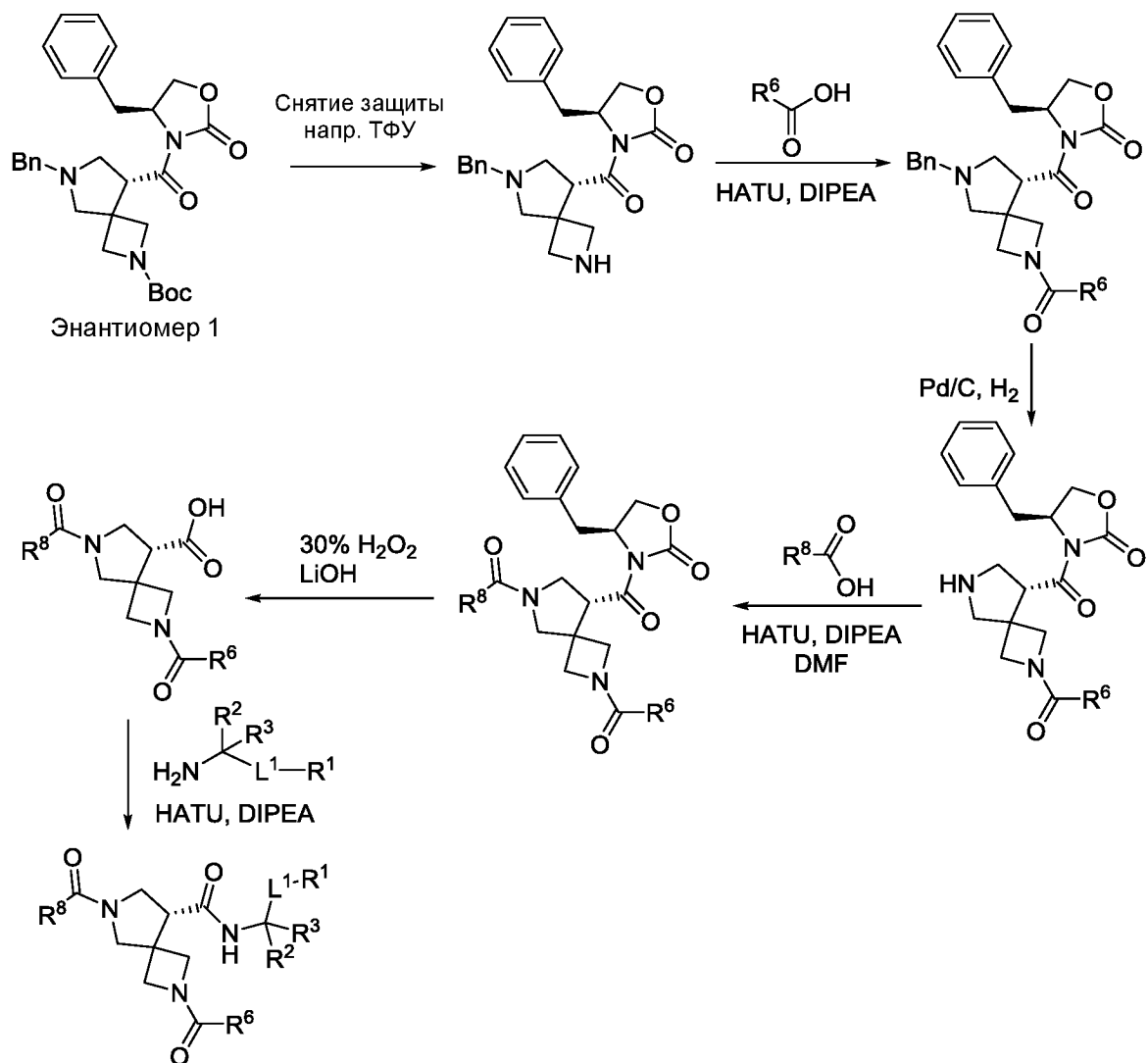
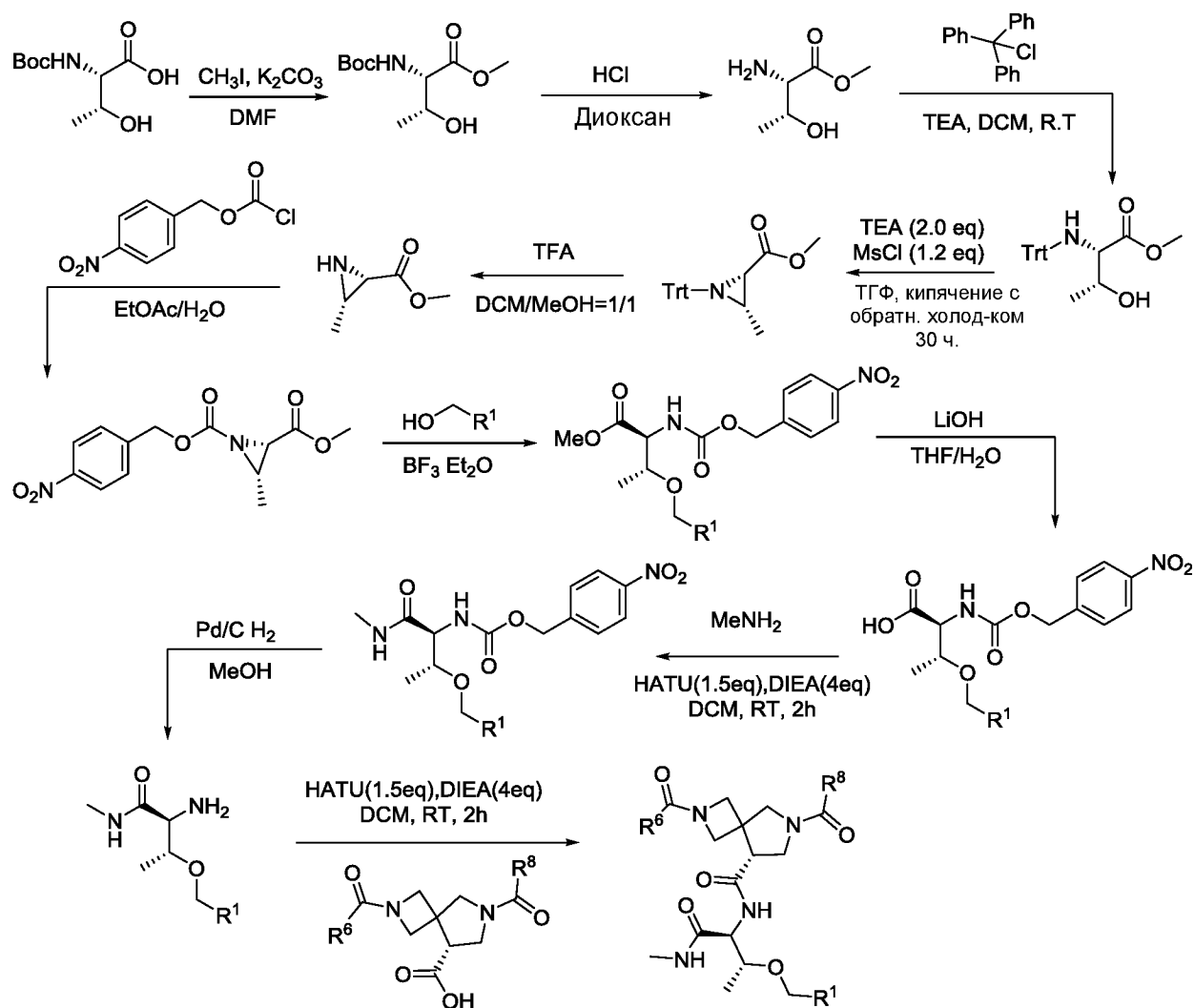


Схема 5: Синтез соединений, содержащих группу R^A производного треонина, с желаемой стереохимией.



5. Применения, приготовление составов и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00153] Согласно другому варианту осуществления в изобретении предложена композиция, содержащая соединение в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или лекарственную основу. Количество соединения в композициях в соответствии с изобретением является таким, что оно эффективно ингибирует белок CDK2 или его мутант в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления количество соединения в композициях в соответствии с изобретением является таким, что оно эффективно ингибирует белок CDK2 или его мутант в

биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композицию в соответствии с изобретением составляют для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композицию в соответствии с изобретением составляют для перорального введения пациенту.

5 [00154] Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный», используемый в настоящей заявке, включает в себя методы подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутрисиновиальной, интрастеральной, интратекальной, внутripеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят подкожно, перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят внутрибрюшинно. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят подкожно. Стерильные инъекционные формы композиций в соответствии с изобретением могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть приготовлены в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых лекарственных основ и растворителей, которые могут быть использованы, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды.

30 [00155] Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, полезны при приготовлении инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в

их полиоксиэтилированных вариантах. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующее средство, такое как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие средства, которые обычно используют при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используют при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей приготовления составов.

[00156] Фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с изобретением можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь этим, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают в себя лактозу и кукурузный крахмал. Обычно также добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул пригодные разбавители включают в себя лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда для перорального применения необходимы водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При желании также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

[00157] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с изобретением можно вводить в виде суппозиторий для ректального введения. Их можно приготовить путем смешивания средства с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет расплавляться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким материалам относят масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00158] Фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с изобретением также можно назначать местно, особенно когда целью лечения являются области или органы, легко доступные при местном применении, включая заболевания глаз, кожи или нижних отделов кишечного тракта.

Подходящие составы для местного применения легко готовят для каждой из этих областей или органов.

5 [00159] Местное применение в нижних отделах кишечника может осуществляться в виде ректальных суппозиториев (см. выше) или в виде подходящей композиции для клизмы. Также можно использовать местно-трансдермальные пластыри.

10 [00160] Для местного применения предлагаемые фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного применения соединений в соответствии с изобретением включают в себя, но не ограничены этим, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, предлагаемые фармацевтически приемлемые композиции 15 могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают в себя, но не ограничены этим, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. 20

[00161] Для офтальмологического применения предлагаемые фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в 25 изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН, с консервантом, таким как хлорид бензилакония, или без него. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

30 [00162] Фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с изобретением также можно вводить посредством назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии с методами, хорошо известными в области приготовления фармацевтических составов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов

абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих средств.

5 [00163] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с изобретением составлены для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с изобретением вводят без еды. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции в соответствии с изобретением вводят во время еды.

10 [00164] Количество соединений в соответствии с настоящим изобретением, которое можно объединить с материалами носителя для получения композиции в разовой лекарственной форме, будет варьироваться в зависимости от получающего лечение хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно предлагаемые композиции должны быть составлены таким образом, чтобы пациенту, получающему эти композиции, можно было вводить
15 дозу соединения от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00165] Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения настоящего изобретения в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

25 Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00166] Соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, обычно пригодны для модуляции активности CDK2. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, представляют собой ингибиторы CDK2.

30 [00167] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением пригодны для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью CDK2, включая, но не ограничиваясь этим, рак, миелопролиферативные расстройства, аутоиммунные расстройства,

воспалительные заболевания, вирусные инфекции, фиброзные расстройства и нейродегенеративные расстройства.

5 [00168] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен способ ингибирования активности CDK2, при этом способ включает в себя контактирование соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли с CDK2. В некоторых вариантах осуществления контактирование происходит *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления контактирование происходит *in vivo*.

10 [00169] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен способ лечения, предотвращения или уменьшения тяжести заболевания или расстройства, связанного с активностью CDK2 у пациента, включая, но не ограничиваясь этим рак, миелопролиферативные заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, фиброзные заболевания и нейродегенеративные расстройства, причем указанный способ включает в себя
15 введение нуждающемуся в этом пациенту соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемой соли.

20 [00170] В описании дополнительно предложено соединение в соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении заболевания или расстройства,
25 связанного с активностью CDK2.

[00171] Кроме того, в изобретении предложено соединение в соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемой соли, для использования при производстве лекарственного средства
30 для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью CDK2.

[00172] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой заболевание или расстройство, опосредованное CDK2. В некоторых вариантах осуществления

заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой заболевание или расстройство, вызванное чрезмерной активностью CDK2.

[00173] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой рак.

5 [00174] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких, рака пищевода, рака головы и шеи, колоректального рака, рака почки, рака печени, рака поджелудочной железы, рака желудка, меланомы и рака щитовидной железы.

10 [00175] В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[00176] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, выбранный из ER-положительного/HR-положительного рака молочной железы, HER2-негативного рака молочной железы, ER-положительного/HR-положительного рака молочной железы, из HER2-положительного рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы (TNBC), воспалительного рака молочной железы, эндокринно-резистентного рака молочной железы, резистентного к трастузумабу
15 рака молочной железы, рака молочной железы с первичной или приобретенной устойчивостью к ингибированию CDK4/CDK6, распространенного рака молочной железы и метастатического рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы характеризуется амплификацией
20 или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

25 [00177] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак яичников представляет собой серозный рак яичников высокой степени злокачественности (HGSOC). В некоторых вариантах осуществления рак яичников характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

30 [00178] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[00179] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак матки. В некоторых вариантах осуществления рак матки характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

5 [00180] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

10 [00181] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак легких представляет собой рак легких, выбранный из немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака, аденокарциномы и мезотелиомы. В некоторых вариантах осуществления рак легких характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2. В некоторых вариантах осуществления рак легких представляет собой
15 плоскоклеточную карциному, амплифицированную CCNE1, или аденокарциному, амплифицированную CCNE1.

[00182] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак головы и шеи характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

20 [00183] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления колоректальный рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[00184] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак почки представляет собой
25 почечно-клеточную карциному (RCC). В некоторых вариантах осуществления рак почки характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[00185] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак печени представляет собой
30 гепатоцеллюлярную карциному (HCC). В некоторых вариантах осуществления рак печени характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[00186] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак

поджелудочной железы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

5 [00187] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак желудка характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

10 [00188] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления меланомы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2. Экспрессия CDK2 регулируется основным меланоцитарным транскрипционным фактором MITF. Было обнаружено, что истощение CDK2 подавляет рост меланомы (Du и соавт., Cancer Cell. 2004 Dec; 6(6): 565-576).

15 [00189] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак щитовидной железы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

[00190] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой миелопролиферативное заболевание.

20 [00191] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой нейродегенеративное заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (БА). Сообщалось, что гибели нейрональных клеток у субъектов, страдающих БА, предшествуют события клеточного цикла. Ингибирование одного или нескольких CDK может ингибировать события клеточного цикла и, следовательно, предотвратить гибель нейрональных клеток (Yang и соавт., J Neurosci. 2003 Apr 1;23(7):2557-2563).

25 [00192] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой заболевание печени.

30 [00193] В некоторых вариантах осуществления заболеванием или расстройством, связанным с активностью CDK2, является фиброз печени. Сообщалось, что у мышей с нокаутом CCNE1 не развивается фиброз печени при воздействии профибротического токсина CC14, что позволяет предположить, что

фиброз печени можно лечить введением ингибитора CDK2 (Nevzorova, и соавт., *Hepatology*. 2012 Sep; 56(3): 1140-1149.)

5 [00194] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой болезнь Кушинга. Передача сигналов гипофизарного циклина E/E2F1 представляет собой молекулярный механизм, лежащий в основе нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, следовательно, обеспечивает субклеточную терапевтическую мишень для ингибиторов CDK2 гипофизарного АКТГ-зависимого гиперкортизолизма, также известного как болезнь Кушинга
10 (Liu, и соавт., *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jul; 100(7): 2557-2564.).

[00195] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой заболевание почек.

15 [00196] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой поликистозную заболевание почек. Сообщалось, что ингибитор CDK2/CDK5 росковитин эффективно останавливает развитие кистозной болезни почек на мышинных моделях поликистозной болезни почек. (Bukanov, и соавт., *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):949-52).

20 [00197] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой аутоиммунное заболевание. Было показано, что абляция CDK2 способствует иммунной толерантности, поддерживая функцию регуляторных Т-клеток (Chunder и соавт., *J Immunol*. 2012 Dec 15;189(12):5659-66).

25 [00198] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой воспалительное заболевание. Было показано, что абляция циклина E ослабляет гепатит у мышей, в то время как у мышей с нокаутом p27 наблюдается обострение воспаления почек (Ehedego и соавт., *Oncogene*. 2018 Jun;37(25):3329-3339.; Ophascharoensuk и соавт., *Nat Med*. 1998 May;4(5):575-80.). В некоторых
30 вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой гепатит.

[00199] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением пригодны в качестве мужских

контрацептивов. Основываясь на данных о том, что самцы мышей, нокаутных по CDK2, стерильны, ингибиторы CDK2 были изучены в качестве возможных мужских контрацептивов (Faber, и соавт., *Biol Reprod.* август 2020; 103(2): 357-367.). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает способ снижения мужской фертильности, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, или его фармацевтически приемлемой соли.

10 **[00200]** В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением пригодны для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью CDK5, включая, но не ограничиваясь этим, рак, миелопролиферативные расстройства, аутоиммунные расстройства, воспалительные заболевания, вирусные инфекции, фиброзные расстройства и нейродегенеративные расстройства. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением пригодны для лечения нейродегенеративных расстройств, связанных с активностью CDK5.

Комбинированная терапия

20 **[00201]** В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого состояния, можно вводить в комбинации с соединениями и композициями в соответствии с настоящим изобретением. В настоящей заявке дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для лечения заболевания или состояния».

25 **[00202]** В некоторых вариантах осуществления предложенную комбинацию или ее композицию вводят в сочетании с другим терапевтическим средством.

30 **[00203]** В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения описанного заболевания или состояния, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное или последовательное введение эффективного количества одного или нескольких дополнительных

терапевтических средств, таких как описаны в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя совместное введение одного дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя совместное введение двух дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления комбинация раскрытого соединения и дополнительного терапевтического средства или средств действует синергически.

[00204] Примеры средств, с которыми также можно комбинировать соединения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя, без ограничения: эндокринные терапевтические средства, химиотерапевтические средства и другие соединения, ингибирующие CDK.

[00205] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения описанного заболевания или состояния, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное или последовательное введение эффективного количества эндокринного терапевтического средства.

[00206] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения раскрытого заболевания или состояния, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное или последовательное введение эффективного количества одного или нескольких дополнительных соединений, ингибирующих CDK. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных соединений, ингибирующих CDK, представляют собой ингибиторы CDK4 или CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных соединений, ингибирующих CDK, представляют собой ингибиторы CDK4, CDK6, CDK7 или CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных соединений, ингибирующих CDK, представляют собой ингибиторы CDK4. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных соединений, ингибирующих CDK, представляют собой ингибиторы CDK6. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных соединений, ингибирующих CDK, представляют собой ингибиторы CDK7. В

некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных соединений, ингибирующих CDK, представляют собой ингибиторы CDK4/CDK6.

5 [00207] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения описанного заболевания или состояния, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное или последовательное введение эффективного количества химиотерапевтического средства. В 10 некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой таксан. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой платиновое средство. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой трастузумаб.

15 [00208] Используемый в настоящей заявке термин «комбинация», «комбинированный» и родственные ему термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических средств в соответствии с данной заявкой. Например, комбинацию в соответствии с настоящим изобретением можно вводить с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно в отдельных стандартных дозированных формах или вместе в одной единичной дозированной форме. 20

[00209] Количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композициях в соответствии с изобретением, не будет превышать количества, которое обычно вводят в композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. 25 Предпочтительно количество дополнительного терапевтического средства в раскрытых в настоящей заявке композициях будет находиться в диапазоне примерно от 50 % до 100 % от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

30 [00210] Одно или несколько других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции в соответствии с настоящим изобретением как часть схемы многократного дозирования. Альтернативно, одно или несколько других терапевтических средств могут быть частью одной лекарственной формы, смешанными вместе с соединением в соответствии с

изобретением в одной композиции. При введении в виде режима многократной дозировки одно или несколько других терапевтических средств и соединение или композицию в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени друг от друга, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часов друг от друга. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько других терапевтических средств и соединение или композицию в соответствии с настоящим изобретением вводят в виде многократного режима дозирования с интервалом более 24 часов.

10 **[00211]** В одном варианте осуществления в настоящем изобретении обеспечивают композицию, содержащую предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько других терапевтических средств. Терапевтическое средство можно вводить совместно с предлагаемым соединением или его фармацевтически приемлемой солью, или
15 можно вводить до или после введения предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Подходящие терапевтические средства более подробно описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить за 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5
20 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов до терапевтического средства. В других вариантах осуществления предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить за 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9
25 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов после терапевтического средства.

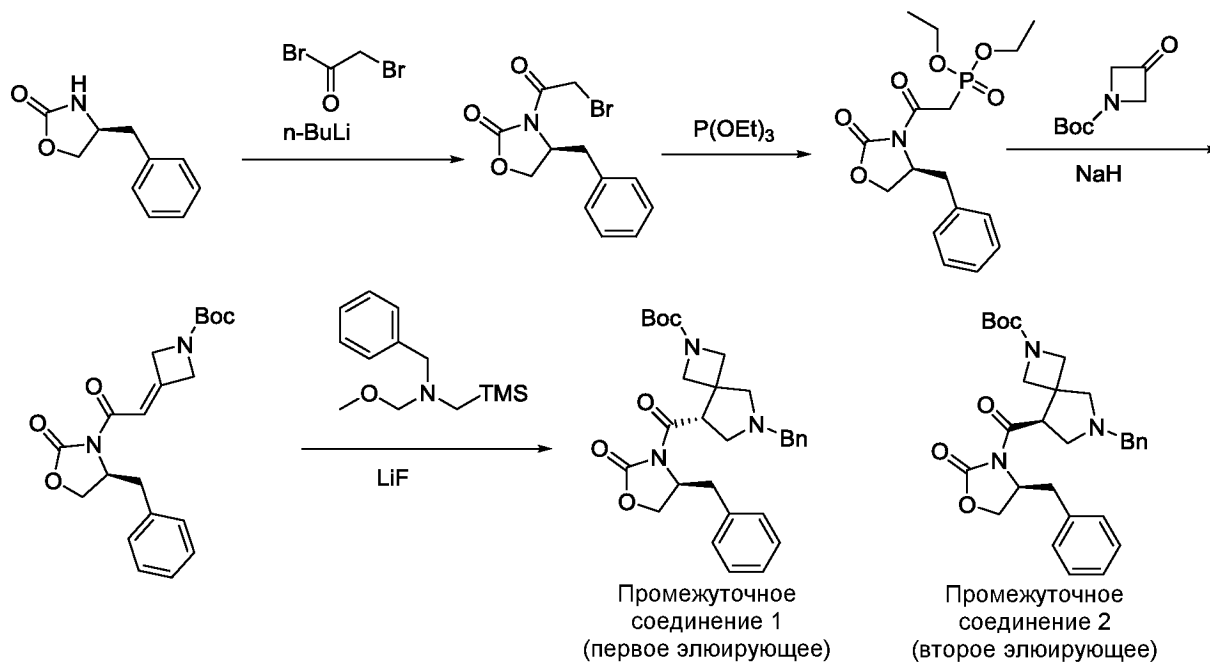
ПРИМЕРЫ

30 **[00212]** Как показано в примерах ниже, в некоторых примерных вариантах осуществления соединения получают в соответствии с общими процедурами, представленными в настоящей заявке. Следует понимать, что, хотя общие способы описывают синтез некоторых соединений в соответствии с настоящим изобретением, общие способы и другие методы, известные рядовому специалисту в данной области техники, могут быть применены ко всем

соединениям, подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в настоящей заявке.

Пример 1: Синтез промежуточных соединений

- 5 Промежуточное соединение 1: *трет*-Бутил (R)-6-бензил-8-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат и
Промежуточное соединение 2: *трет*-бутил (S)-6-бензил-8-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



- 10 [00213] Стадия 1: К раствору (S)-4-бензилоксазолидин-2-она (40 г, 225 ммоль) в безводном ТГФ (400 мл) при -78 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 99 мл, 248 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч., затем добавляли 2-бромацетилбромид (21 мл, 237 ммоль).
- 15 Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с EtOAc (600 мл), промывали водой (200 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = от 10:1 до 3:1), чтобы получить (S)-4-бензил-3-(2-бромацетил)оксазолидин-2-он (50 г, 75 %) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.70
- 20

(ddt, $J = 9.6, 7.8, 3.2$ Гц, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.33 (dd, $J = 13.6, 3.4$ Гц, 1H), 2.81 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Гц, 1H).

[00214] Стадия 2: Смесь (S)-4-бензил-3-(2-бромацетил)оксазолидин-2-она (100 г, 335 ммоль) в триэтилфосфите (279 г, 1,68 моль) нагревали при 50 °С в течение 18 ч. Избыток триэтилфосфита удаляли в вакууме при 70 °С, чтобы получить диэтил-(S)-(2-(4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)фосфонат (110 г неочищенный, 92 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 356.0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.16 (m, 5H), 4.70 (ddt, $J = 10.4, 7.0, 3.4$ Гц, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 6H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Гц, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.4, 9.8$ Гц, 1H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Гц, 6H).

[00215] Стадия 3: К раствору диэтил-(S)-(2-(4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)фосфоната (30 г, 84 ммоль) в безводном ТГФ (300 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 по каплям добавляли LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 85 мл, 85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин., затем добавляли *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (21.68 г, 127 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с EtOAc (1 л), и органический слой промывали нас. NH_4Cl (200 мл) и водой (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 10:1), чтобы получить *трет*-бутил (S)-3-(2-(4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат (17 г, 54 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 373.1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.85 - 4.60 (m, 5H), 4.34 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.20 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Гц, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Гц, 1H), 2.94 (dd, $J = 13.4, 7.6$ Гц, 1H), 1.41 (s, 9H).

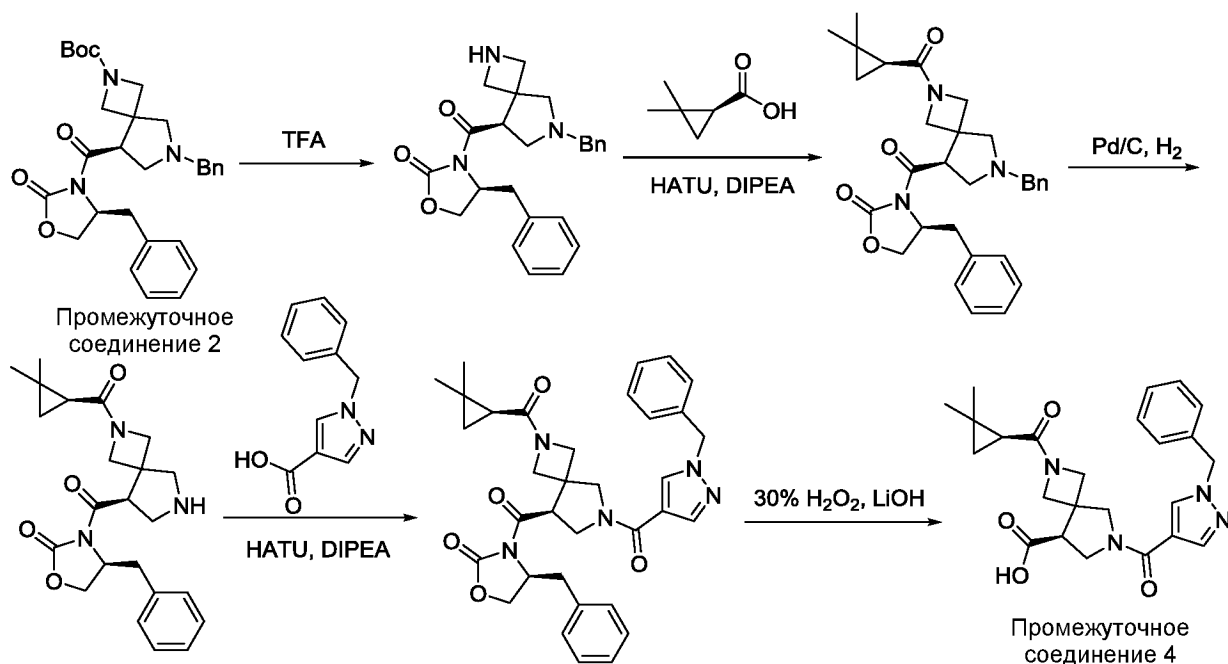
[00216] Стадия 4: Смесь полученного *трет*-бутил-(S)-3-(2-(4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилата (10 г, 26,85 ммоль), N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамин (8,29 г, 34.91 ммоль) и LiF (2,09 г, 80,55 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) нагревали при 80 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли с водой (200 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (300 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 5:1), чтобы
получить *трет*-бутил-(R)-6-бензил-8-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-
карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат **(Промежуточное**

5 **соединение 1)** (5 г, 37 %) в виде масла желтого цвета в виде первого
элюирующего изомера ЖХМС $m/z = 506.3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6)
 δ 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 7.2$ Гц,
1H), 4.33 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Гц, 1H), 3.90
(d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.73 - 3.55 (m, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.00 - 2.92
(m, 3H), 2.74 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 2.45 (dd, $J = 9.6, 5.2$ Гц, 1H), 1.35 (s, 9H).

10 Дальнейшее элюирование обеспечивало *трет*-бутил-(S)-6-бензил-8-((S)-4-
бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат
(Промежуточное соединение 2) (5 г, 37 %). ЖХМС $m/z = 506.3 [M+H]^+$; 1H ЯМР
(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.35 -- 7.29 (m, 6H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 4.67 -- 4.61 (m,
1H), 4.30 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.23 (dd, $J = 8.2, 6.2$ Гц, 1H), 4.19 -- 4.16 (m, 1H), 3.90
15 (br s, 1H), 3.83 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.68 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (d, $J = 5.0$ Гц, 2H), 3.12
- 3.05 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 2.97 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 2.86 (dd, $J = 13.4,$
8.4 Гц, 1H), 2.65 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 2.55 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Гц, 1H), 1.36 (s, 9H).

**Промежуточное соединение 4: (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-
2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-
20 карбоновая кислота**



[00217] Стадия 1: К раствору промежуточного соединения **2** (6,2 г, 12,26 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2,6-
5 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (5 г, 100 %), который использовали непосредственно в следующей стадии.

[00218] Стадия 2: К раствору (S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (1,55 г, 13,56 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли NATU (7,03 г, 18,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.
10 Добавляли (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (5 г, 12,33 ммоль) и DIPEA (6,37 г, 49,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 ч. Смесь разбавляли с водой (100 мл), и затем экстрагировали посредством DCM (150 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили
15 над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : от EtOAc = 3:1 до DCM/EtOAc = 3/1), чтобы получить (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-
20 карбонил)оксазолидин-2-он (5,2 г, 84 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 502.3 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.53 - 7.36 (m, 5H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 4.67 (ddt, *J* = 8.2, 5.6, 2.6 Гц, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 1H), 4.37 - 3.93 (m, 7H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.10 (dt, *J* = 13.4, 3.6 Гц, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.4, 8.4 Гц, 1H), 1.35 (dd, *J* = 8.0, 5.4 Гц, 1H), 1.13 - 0.96 (m, 6H), 0.86 (q, *J* = 4.4 Гц, 1H), 0.70 (ddd, *J* = 14.8, 8.0, 3.6 Гц, 1H).

[00219] Стадия 3: К раствору (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)
оксазолидин-2-она (1.0 г, 1,99 ммоль) в EtOAc (8 мл) добавляли 10 % Pd/C (400 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 24 ч. Конверсия составила около 50 %. Смесь фильтровали через целит и
30 концентрировали. Остаток повторно растворяли в EtOAc (8 мл) и добавляли еще одну партию 10 % Pd/C (400 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение еще 24 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, чтобы получить (S)-4-бензил-3-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-

диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (800 мг, 98 %), который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 412.2 [M+H]^+$.

[00220] Стадия 4: К раствору 1-бензил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (308 мг, 1,52 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (790 мг, 2,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. (S)-4-бензил-3-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (570 мг, 1,39 ммоль) и DIPEA (716 мг, 5,54 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 ч. Смесь разбавляли с водой (100 мл), экстрагировали посредством EtOAc (150 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 30/1), чтобы получить (S)-4-бензил-3-((S)-6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (410 мг, 50 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 596.3 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.44 - 8.28 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 10H), 5.36 (d, *J* = 4.4 Гц, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 4H), 4.21 - 4.01 (m, 3H), 3.97 - 3.56 (m, 5H), 3.18 - 2.84 (m, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 5H), 1.14 - 1.02 (m, 7H), 0.86 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 0.69 (d, *J* = 6.4 Гц, 1H).

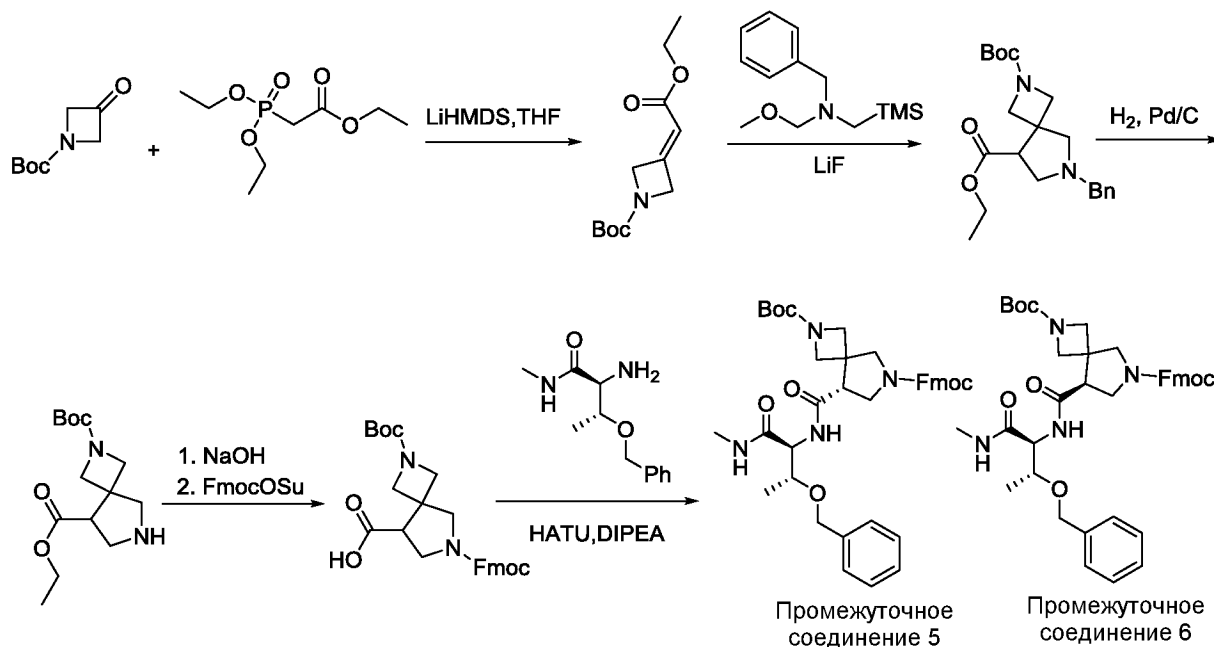
[00221] Стадия 5: К раствору (S)-4-бензил-3-((S)-6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-она (410 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ/Н₂О (16 мл/2 мл) при 0 °С добавляли моногидрат гидроксида лития (58 мг, 1,38 ммоль) в Н₂О (1 мл) и 30 % Н₂О₂ (0,18 мл, 1,72 ммоль) в Н₂О (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч., затем разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (30 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1М HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством EtOAc (60 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенную (S)-6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоновую кислоту (**Промежуточное соединение 4**) (245 мг, 82 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 437.0 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

d_6) δ 12.69 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.11 - 3.61 (m, 7H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 23.0$ Гц, 6H), 0.90 - 0.85 (m, 1H), 0.72 - 0.64 (m, 1H).

Промежуточное соединение 3: (R)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновая кислота

[00222] Промежуточное соединение 3 было получено тем же способом, что и Промежуточное соединение 4, исходя из Промежуточного соединения 1 вместо Промежуточного соединения 2. Промежуточное соединение 3 (1,2 г, 40 %) выделяли в виде белого твердого вещества, которое использовали без очистки. ЖХМС $m/z = 437.2$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 5: 6-((9H-флуорен-9-ил)метил) 2-(*трет*-бутил) (R)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,6-дикарбоксилат и Промежуточное соединение 6: 6-((9H-флуорен-9-ил)метил) 2-(*трет*-бутил) (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,6-дикарбоксилат



[00223] Стадия 1: К раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (52 г, 0,23 моль) в безводном ТГФ (200 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли по каплям LiHMDS (1.0 М в ТГФ, 234 мл, 0,23 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли *трет*-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (20 г, 0,12 моль) и реакционной смеси давали

нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. Смесь разбавляли с EtOAc (1 L) и органический слой промывали нас. NH₄Cl (200 мл) и водой (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 10:1), чтобы получить *трет*-бутил 3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат (21 г, 75 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 242.2 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5.76 (p, $J = 2.4$ Гц, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 2H), 4.61 - 4.55 (m, 2H), 4.17 (qd, $J = 7.2$, 0.8 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (t, $J = 7.2$, 0.8 Гц, 3H).

10 [00224] Стадия 2: Смесь *трет*-бутил 3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилата (17 г, 70.46 ммоль), N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамина (20 г, 84,55 ммоль) и LiF (5,48 г, 0,21 моль) в ацетонитриле (100 мл) нагревали при 80 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли с водой (200 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (300 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 5:1), чтобы получить 2-(*трет*-бутил) 8-этил-6-бензил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (20 г, 76 %) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.31 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 12.6$, 8.8 Гц, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 4.8$ Гц, 2H), 3.03 - 2.87 (m, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Гц, 4H).

25 [00225] Стадия 3: К раствору 2-(*трет*-бутил) 8-этил 6-бензил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (20 г, 53.41 ммоль) в EtOAc (120 мл) добавляли 10 % Pd/C (5 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 4 дней. Смесь фильтровали через целит и концентрировали, чтобы получить 2-(*трет*-бутил) 8-этил 2,6-диазаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (15 г, 100 %) который использовали непосредственно в следующей стадии.

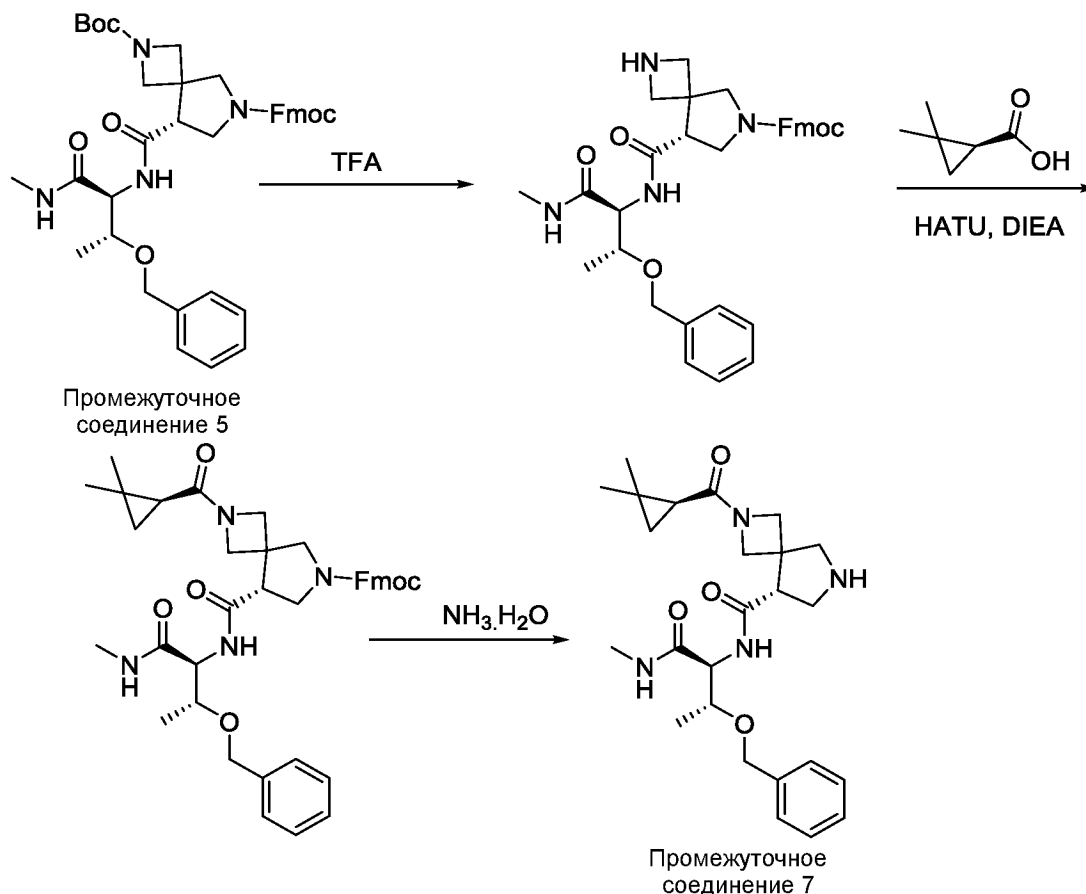
30 [00226] Стадии 4 и 5: К раствору 2-(*трет*-бутил) 8-этил 2,6-диазаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (15 г, 52.75 ммоль) в смесь из ТГФ и H₂O (100 мл/50 мл) добавляли NaOH (4,2 г, 0.1 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. FmocOSu (20 г, 59,29 ммоль) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч., затем разбавляли с водой (50 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл).

Водный слой собирали и подкисляли посредством 1М HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 20/1), чтобы получить 6-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-2-*(трет-бутоксикарбонил)*-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновая кислота (10,5 г, 42 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 479.3 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.77 (dd, $J = 7.6, 3.6$ Гц, 2H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.10 (d, $J = 9.4$ Гц, 1H), 3.99 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.92 - 3.53 (m, 6H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.6$ Гц, 9H).

[00227] Стадия 6: К раствору 6-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-2-*(трет-бутоксикарбонил)*-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (13 г, 27.20 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли HATU (15.5 г, 40,80 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. (2S,3R)-2-амино-3-(бензилокси)-N-метилбутанамид (7,2 г, 32,60 ммоль) и DIPEA (14 г, 0.11 моль) добавляли и реакцию перемешивали в течение еще 3 ч. Смесь разбавляли с водой (200 мл) и экстрагировали посредством DCM (300 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 1:1), чтобы получить 6-(((9H-флуорен-9-ил)метил) 2-*(трет-бутил)* (R)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,6-дикарбоксилат (**Промежуточное соединение 5**) (6,8 г, 37 %) в виде твердого вещества белого цвета ЖХМС $m/z = 683.2 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.77 (d, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.45 - 7.28 (m, 11H), 6.80 (d, $J = 6.2$ Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.56 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Гц, 1H), 4.40 (t, $J = 5.8$ Гц, 2H), 4.28 - 3.96 (m, 4H), 3.91 - 3.78 (m, 5H), 3.73 - 3.57 (m, 4H), 2.99 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 2.82 (d, $J = 4.8$ Гц, 4H), 1.45 (d, $J = 8.0$ Гц, 12H), 1.11 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Гц, 4H). Дальнейшее элюирование обеспечивало 6-(((9H-флуорен-9-ил)метил) 2-*(трет-бутил)* (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,6-дикарбоксилат (**Промежуточное соединение 6**) (7 г, 38 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 683.3 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆)

δ 8.30 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 3H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 7H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 4.44 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 5H), 4.02 - 3.83 (m, 3H), 3.74 - 3.35 (m, 8H), 2.61 (t, $J = 4.2$ Гц, 3H), 1.38 - 1.34 (m, 9H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H).

5 **Промежуточное соединение 7: (R)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид**



10 [00228] Стадия 1: К раствору **Промежуточного соединения 5** (0,2 г, 0.29 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (9H-флуорен-9-ил)метил (R)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (170 мг, 100 %) который использовали непосредственно в

15 следующей стадии. ЖХМС $m/z = 583.3$ $[M+H]^+$.

[00229] Стадия 2: К раствору (S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (37 мг, 0,32 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HATU (166 мг, 0,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.

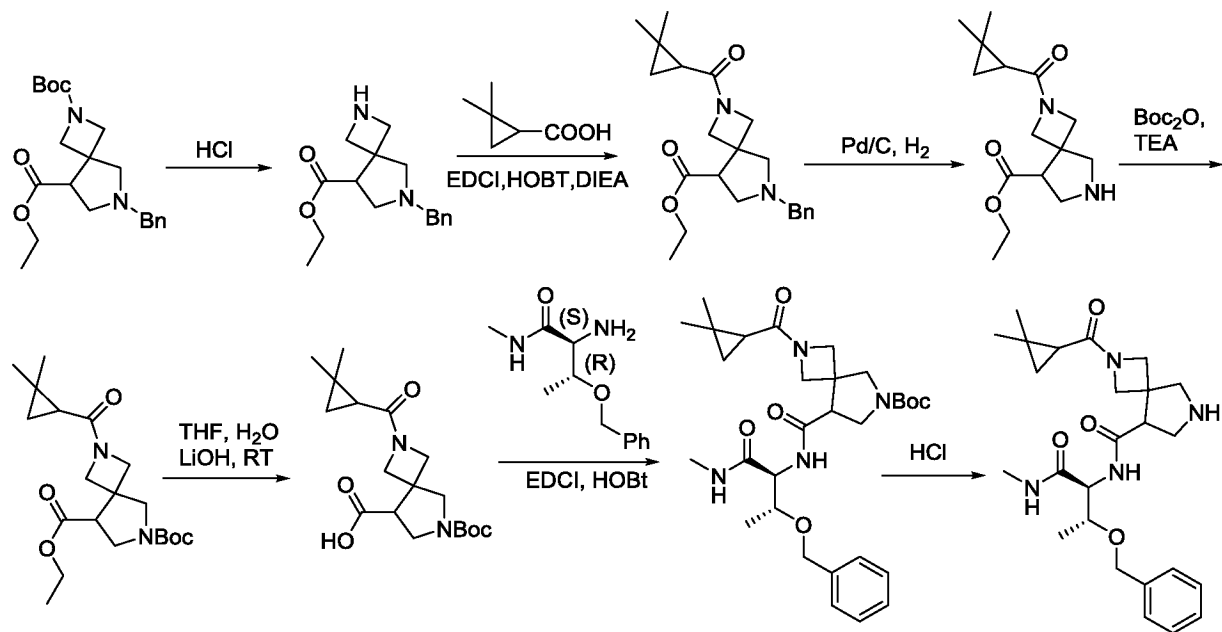
Добавляли (R)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (170 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (151 мг, 1,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM: MeOH = 15:1), чтобы получить (9H-флуорен-9-ил)метил (R)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (120 мг, 61 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 679.4 [M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.35 (dd, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 3H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.19 (m, 9H), 4.54 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Гц, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 4H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.61 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Гц, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 9H), 0.89 - 0.85 (m, 1H), 0.74 - 0.65 (m, 1H).

[00230] Стадия 3: К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил (R)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (120 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксан (2 мл) добавляли 25 % гидроксид аммония (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение ночи и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (10 мл × 2), чтобы получить (R)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (Промежуточное соединение 7) (70 мг, 88 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 457.3 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 8: (S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид

[00231] Промежуточное соединение 8 было получено тем же способом, что и Промежуточное соединение 7, исходя из Промежуточного соединения 6 вместо Промежуточного соединения 5. Промежуточное соединение 8 (550 мг, 40 %) выделяли в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 457.4 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 9: N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид



5 [00232] Стадия 1: К раствору 2-(*tert*-бутил) 8-этил 6-бензил-2,6-
 diaзаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (**Промежуточное соединение 5 -**
Стадия 2) (2,0 г, 5,3 ммоль) в EtOH (2.0 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 10 мл,
 40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., и
 10 затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить этил 6-бензил-2,6-
 diaзаспиро[3.4]октан-8-карбоксилат, который использовали непосредственно в
 следующей стадии. ЖХМС $m/z = 275,1 [M+H]^+$.

15 [00233] Стадия 2: К раствору 2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой
 кислоты (500 мг, 4,38 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли EDCI (841 мг, 4,38
 ммоль), HOBT (591 мг, 4,38 ммоль) и DIPEA (2,0 г, 14,6 ммоль), и смесь
 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли этил-6-
 бензил-2,6-diazаспиро[3.4]октан-8-карбоксилат (1,0 г, 3,65 ммоль), и
 реакционную смесь перемешивали в течение еще 14 ч. Смесь разбавляли с водой
 (50 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные
 органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
 20 концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на
 силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 1:1), чтобы получить этил 6-бензил-2-
 (2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-diazаспиро[3.4]октан-8-карбоксилат
 (590 мг, 43%) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z = 371.1 [M+H]^+$; ¹H ЯМР

(400 МГц, CD₃OD) δ 7.53 - 7.02 (m, 5H), 4.37 - 3.70 (m, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.02 - 2.77 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 3H), 1.19 - 1.05 (m, 6H), 1.04-0.97 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 1H).

5 [00234] Стадия 3: К раствору этил-6-бензил-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,135 ммоль) в MeOH (3.0 мл) добавляли 10 % Pd/C (35 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и концентрировали, чтобы получить
10 этил-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксилат, который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 281.1 [M+H]^+$.

15 [00235] Стадия 4: К раствору этил-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксилата (430 мг, 1,5 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли (Voc)₂O (400 мг, 1.84 ммоль) и TEA (227 мг, 2.25 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 3:1), чтобы получить 6-(*трет*-бутил)
20 8-этил-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6,8-дикарбоксилат (522 мг, 89 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z = 381.2 [M+H]^+$.

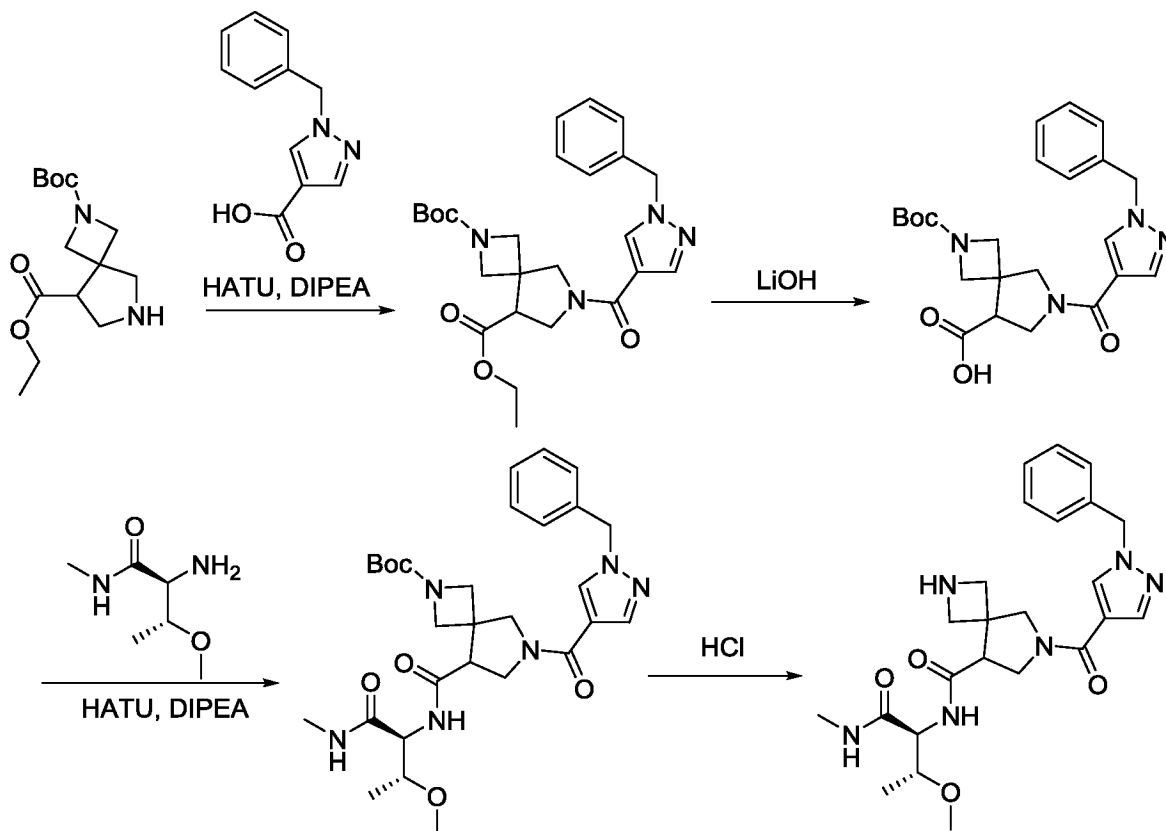
25 [00236] Стадия 5: К раствору 6-(*трет*-бутил) 8-этил 2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6,8-дикарбоксилата (522 мг, 1.37 ммоль) в смеси из ТГФ и H₂O (4 мл /1 мл) добавляли LiOH (247 мг, 4,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (50 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1M HCl до pH ~ 2 и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновую
30 кислоту (457 мг, 94 %) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 353.2 [M+H]^+$.

[00237] Стадия 6: К раствору 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (100 мг, 0,284 ммоль) в сухом DMA (2 мл) добавляли EDCI (82 мг, 0,426

ммоль), HOBT (57,5 мг, 0.426 ммоль) и DIPEA (146 мг, 1.136 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли (2S,3R)-2-амино-3-(бензилокси)-N-метилбутанамид (75,7 мг, 0.341 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 14 ч. Смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: DCM : MeOH = 50 : 1), чтобы получить *трет*-бутил-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (150 мг, 95 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 557.4 [M+H]^+$.

[00238] Стадия 7: К раствору *трет*-бутил 8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (556 мг, 1 ммоль) в диоксане (4,0 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 M, 3 мл, 12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 457.2 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 10: 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-метокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид



5 [00239] Стадия 1: К раствору 1-бензил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,1 г, 5,6 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли HATU (3,2 г, 8,4 ммоль) и DIEA (2,89 г, 22,4 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 2-(*трет*-бутил) 8-этил 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (**Промежуточное соединение 5 - Стадия 3**) (1,9 г, 6,7 ммоль), и
 10 реакцию перемешивали в течение 4 ч., затем разбавляли с водой (50 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM : MeOH = 50 : 1), чтобы получить 2-(*трет*-бутил) 8-
 15 этил 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (2,9 г, 92 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС *m/z* = 469.1 [M+H]⁺.

[00240] Стадия 2: К раствору 2-(*трет*-бутил) 8-этил 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (1.0 г, 2,1

ммоль) в смеси ТГФ и H₂O (8 мл / 2 мл) добавляли LiOH (0,15 г, 6,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством простого эфира (50 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1М HCl до pH ~ 2, и
5 экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-(*трет*-
бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновая кислота (960 мг, 94 %) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно в
10 следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 15.3 Гц, 1H), 7.82 (d, *J* = 16.7 Гц, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.03 - 3.55 (m, 9H), 2.85 (s, 1H), 1.37 (d, *J* = 2.9 Гц, 9H).

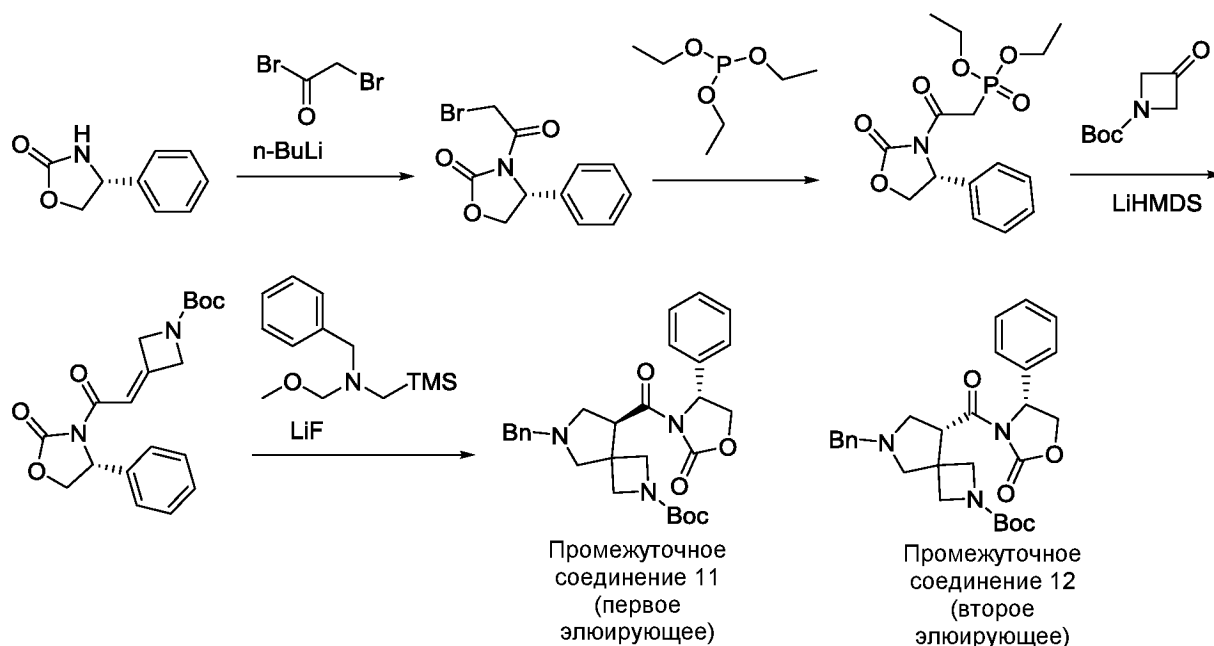
[00241] Стадия 3: К раствору 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (200
15 мг, 0,46 ммоль) в сухом DMF (5 мл) добавляли HATU (260 мг, 0,68 ммоль) и DIEA (234 мг, 1,81 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (2S,3R)-2-амино-3-метокси-N-метилбутанамид (80 мг, 0,55 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч., затем разбавляли с водой (50 мл), экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2).
20 Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM : MeOH = 50 : 1), чтобы получить *трет*-бутил-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-метокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-
25 карбоксилат (118 мг, 46 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС *m/z* = 569.3 [M+H]⁺.

[00242] Стадия 4: К раствору *трет*-бутил-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-метокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (130 мг, 0,23 ммоль) в диоксане (2,0
30 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 M, 2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(((2S,3R)-3-метокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-

8-карбоксамид (**Промежуточное соединение 10**) (120 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 11: *трет*-Бутил (S)-6-бензил-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат &

5 **Промежуточное соединение 12:** *трет*-бутил (R)-6-бензил-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



[00243] Стадия 1: К раствору (R)-4-фенилоксазолидин-2-она (10 г, 61 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) при -78 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли *n*-BuLi (2.5 М в гексане, 27 мл, 67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч., затем добавляли 2-бромацетилбромид (5,6 мл, 64 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с EtOAc (100 мл), гасили нас. NH₄Cl (100 мл), экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = от 10:1 до 3:1), чтобы получить (R)-3-(2-бромацетил)-4-фенилоксазолидин-2-он (9 г, 52 %) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 5.52 - 5.46 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H).

[00244] Стадия 2: Смесь (R)-3-(2-бромацетил)-4-фенилоксазолидин-2-она (10 г, 35 ммоль) в триэтилфосфите (29 г, 175 ммоль) нагревали при 50 °С в течение 18 ч. Избыток триэтилфосфита удаляли в вакууме при 70 °С, чтобы

получить диэтил-(R)-(2-оксо-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-ил)этил)фосфонат (12 г неочищенный, 99 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 342.1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 5H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 8H).

5
10
15
20
[00245] Стадия 3: К раствору диэтил-(R)-(2-оксо-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-ил)этил)фосфоната (10 г, 29 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 по каплям добавляли LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 29 мл, 29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин., затем добавляли *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (21,68 г, 127 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с EtOAc (200 мл), и органический слой промывали нас. NH_4Cl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = 10:1), чтобы получить *трет*-бутил (R)-3-(2-оксо-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-ил)этилиден)азетидин-1-карбоксилат (10 г, 95 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 492.0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.61 (s, 4H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

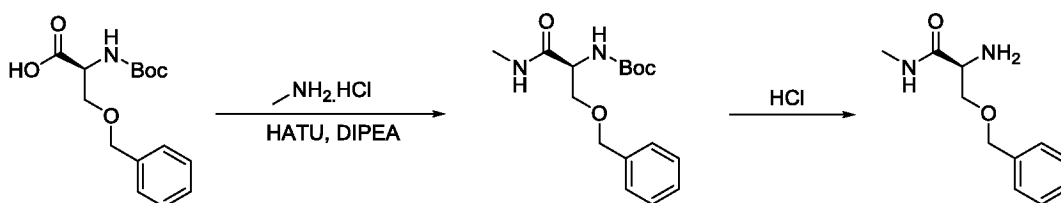
25
30
[00246] Стадия 4: Смесь *трет*-бутил (R)-3-(2-оксо-2-(2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-ил)этилиден)азетидин-1-карбоксилата (10 г, 27,90 ммоль), N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамина (8,61 г, 36,27 ммоль) и LiF (2,17 г, 83,71 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) нагревали при 80 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = 6:1), чтобы получить *трет*-бутил (S)-6-бензил-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (**Промежуточное соединение 11**) (8 г, 58 %) в виде твердого вещества желтого цвета в виде первого элюирующего изомера. ЖХМС $m/z = 492$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.41 - 7.22 (m, 10H), 5.49 - 5.43 (m, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m,

1H), 3.79 (s, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.36 (s, 9H). Дальнейшее элюирование обеспечивало *трет*-бутил (R)-6-бензил-8-((R)-2-оксо-4-

5 (Промежуточное соединение 12) (4 г, 29 %). ЖХМС $m/z = 492 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.37 - 7.24 (m, 10H), 5.47 - 5.41 (m, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

10 **Дополнительные соединения структурных элементов:**

(S)-2-Амино-3-(бензилокси)-N-метилпропанамид

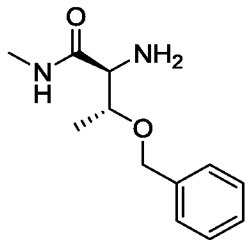
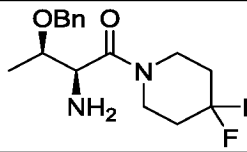
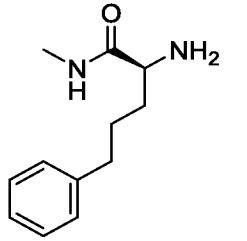
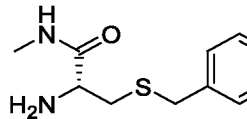


[00247] Стадия 1: К раствору O-бензил-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-серина (1 г, 3,38 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,93 г, 5,07 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метиламина гидрохлорид (274 мг, 4,06 ммоль) и DIPEA (1,74 г, 13,52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч., затем разбавляли с водой (60 мл) и, экстрагировали посредством DCM (150 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 30/1), чтобы получить *трет*-бутил (S)-(3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (0,9 г, 87 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 309.10 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.39 - 7.25 (m, 5H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 9.3, 3.9$ Гц, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.83 - 2.79 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

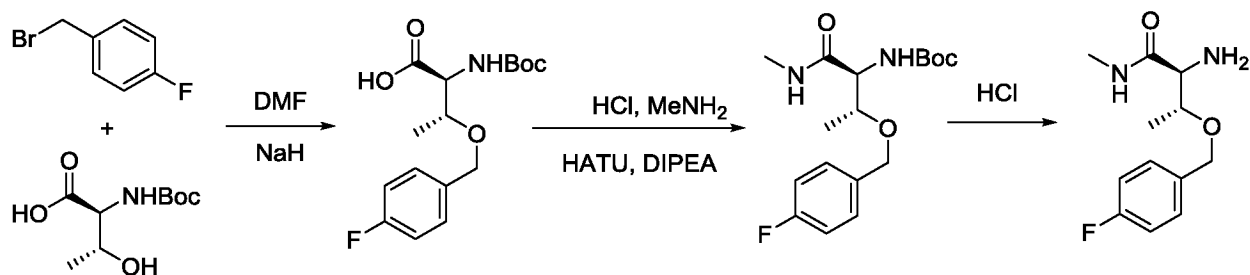
[00248] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил (S)-(3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (0,9 г, 2,92 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 М HCl в 1,4-диоксане (9 мл)). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный (S)-2-

амино-3-(бензилокси)-N-метилпропанамид (607 мг, 100 %), который использовали без очистки. ЖХМС $m/z = 209.00 [M+H]^+$.

5 [00249] Приведенные ниже соединения были синтезированы в соответствии с методиками, изложенными для (S)-2-амино-3-(бензилокси)-N-метилпропанамид с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	Характеристика
	ЖХМС $m/z = 223.1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.73 (q, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J = 5.4$ Гц, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 4.6$ Гц, 3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Гц, 3H).
	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.31-7.37 (m, 5H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 4.49-4.53 (m, 2H), 3.90-3.92 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 4H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H).
	207.00 $[M+H]^+$
	225.1 $[M+H]^+$

(2S,3R)-2-Амино-3-((4-фторбензил)окси)-N-метилбутанамид:



10 [00250] Стадия 1: К раствору (*tert*-бутоксикарбонил)-L-треонина (1 г, 4,60 ммоль) в сухом DMF (5 мл) при 0 °С добавляли NaH (644 мг, 16,1 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензил (869 мг, 4,60 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли с водой (30 мл) и

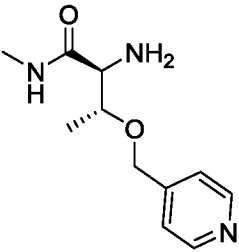
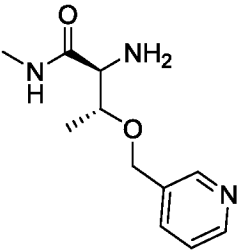
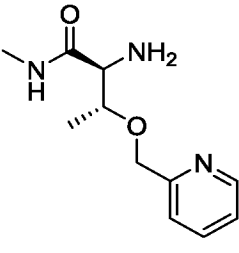
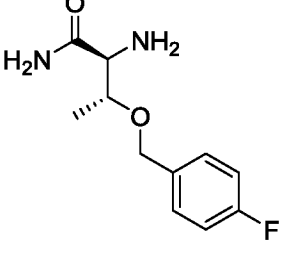
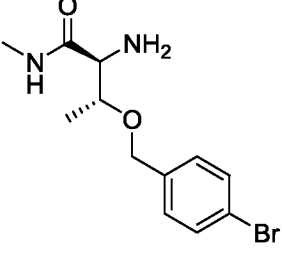
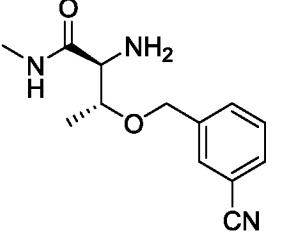
экстрагировали посредством EtOAc (50 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1M HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали по обратной колонке (65 % ацетонитрил в воде), чтобы получить N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(4-фторбензил)-L-треонин (400 мг, 27 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС m/z = 350 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 6.53 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.52 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 4.37 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.2 Гц, 3H).

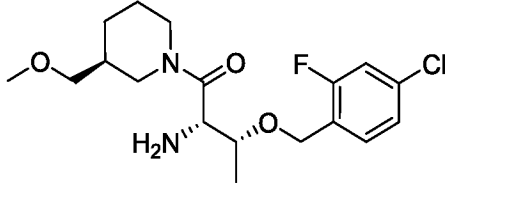
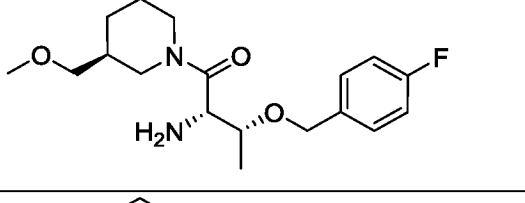
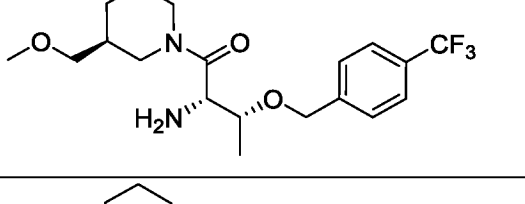
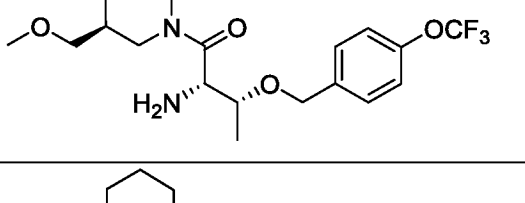
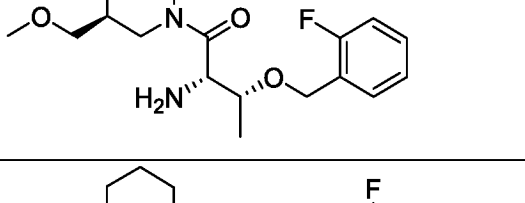
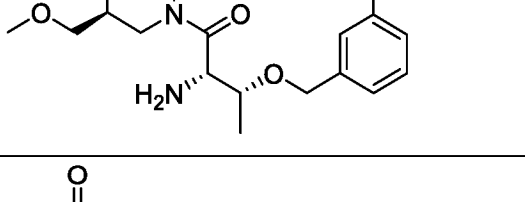
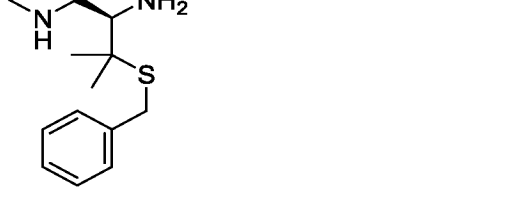
10 [00251] Стадия 2: К раствору N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(4-фторбензил)-L-треонина (400 мг, 1.20 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (684 мг, 1,80 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метиламина гидрохлорид (97 мг, 1,40 ммоль) и DIPEA (619 мг, 4,80 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение еще 6
15 ч., затем разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством DCM (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 50/1), чтобы получить *трет*-бутил ((2S,3R)-3-((4-фторбензил)окси)-1-(метиламино)-1-
20 оксобутан-2-ил)карбамат (320 мг, 77 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС m/z = 341.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.82 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.40 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.49 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 4.37 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.59 (d, J = 4.4 Гц, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.2 Гц, 3H).

25 [00252] Стадия 3: К раствору *трет*-бутил ((2S,3R)-3-((4-фторбензил)окси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (200 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 M HCl в 1,4-диоксане, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (2S,3R)-2-
30 амино-3-((4-фторбензил)окси)-N-метилбутанамид (180 мг, 100 %). ЖХМС m/z = 241.00 [M+H]⁺.

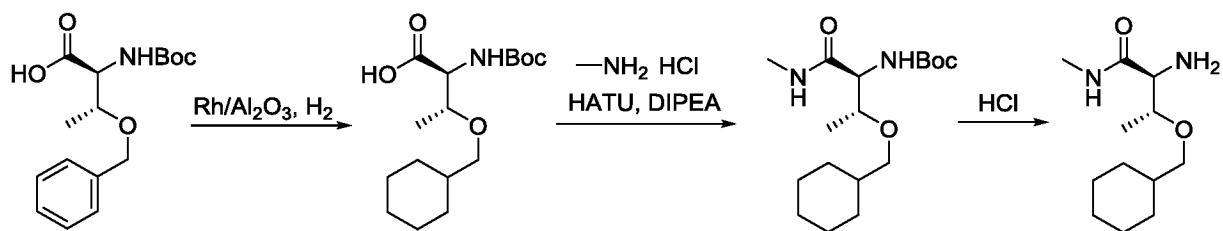
[00253] Приведенные ниже соединения были синтезированы в соответствии с общими методиками, изложенными для (2S,3R)-2-амино-3-((4-

фторбензил)окси)-N-метилбутанамида с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	Характеристика
	224.1 [M+H] ⁺
	224.1 [M+H] ⁺
	224.1 [M+H] ⁺
	227.1 [M+H] ⁺
	301.1 [M+H] ⁺
	248.0 [M+H] ⁺

	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	253.1 [M+H] ⁺

(2S,3R)-2-Амино-3-(циклогексилметокси)-N-метилбутанамид:



[00254] Стадия 1: К раствору О-бензил-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонина (5 г, 16,16 ммоль) в *i*-PrOH (30 мл) добавляли родий на Al₂O₃ (5 %, 1,25 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 48 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали, чтобы получить N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонин (5 г, 98 %) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6.20 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Гц, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 9.0, 6.2 Гц, 1H), 3.06 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Гц, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.20 - 1.03 (m, 10H), 0.92 - 0.77 (m, 2H).

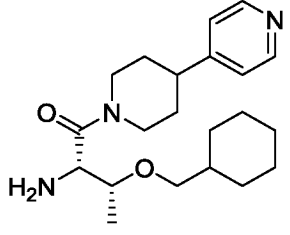
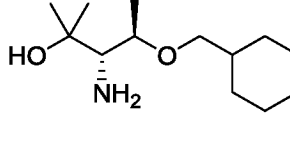
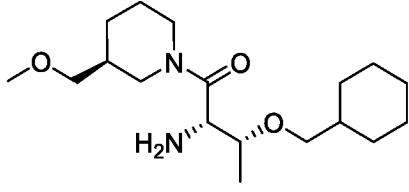
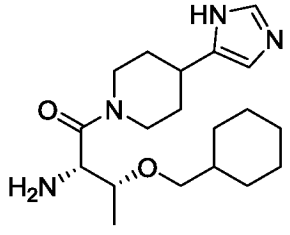
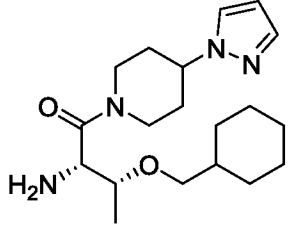
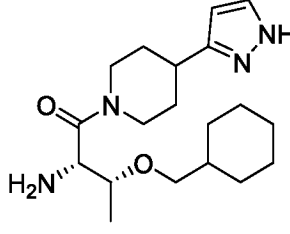
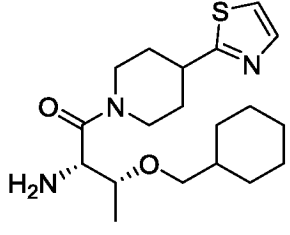
[00255] Стадия 2: К раствору N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонина (5.4 г, 17,12 ммоль), гидрохлорида метиламина (1,39 г, 20,54 ммоль) и HATU (9,76 г, 25,68 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли DIPEA (8,85 г, 68,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч., затем разбавляли с водой (250 мл). Выпавший осадок собирали фильтрованием и промывали холодной водой (30 мл × 2), чтобы получить *трет*-бутил ((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (3,8 г, 68 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС *m/z* = 329.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.74 (d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 6.22 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Гц, 1H), 3.64 (dt, *J* = 10.4, 5.2 Гц, 1H), 3.22 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Гц, 1H), 3.06 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Гц, 1H), 2.58 (d, *J* = 4.6 Гц, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.26 - 1.08 (m, 4H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Гц, 3H), 0.90 - 0.79 (m, 2H).

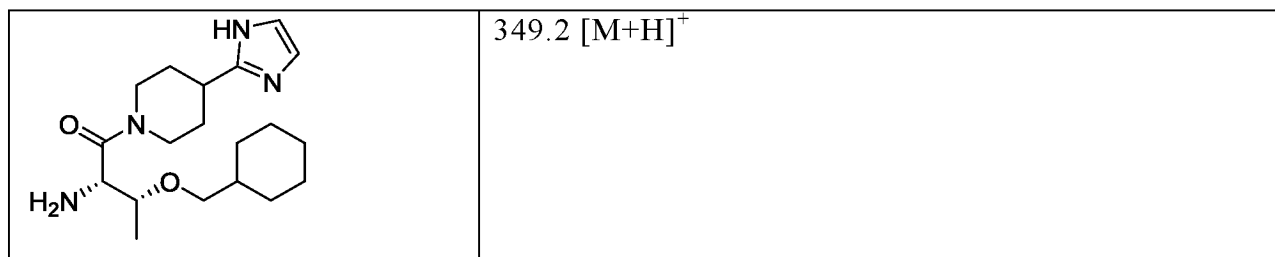
[00256] Стадия 3: К раствору *трет*-бутил ((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (3,8 г, 11,57 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч., растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный (2S,3R)-2-амино-3-(циклогексилметокси)-N-метилбутанамид (3 г, 98 %) в виде твердого

вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.28 - 8.10 (m, 4H), 4.26 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.32 (ddd, $J = 24.0, 9.0, 6.4$ Гц, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.82 (d, $J = 3.4$ Гц, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 6H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.32 - 1.10 (m, 7H), 0.96 - 0.84 (m, 2H).

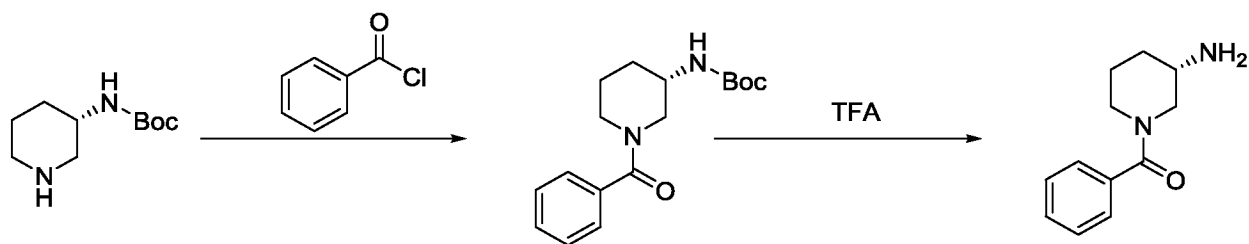
- 5 [00257] Приведенные ниже соединения были синтезированы в соответствии с методиками, изложенными для (2S,3R)-2-амино-3-(циклогексилметокси)-N-метилбутанамида с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	Характеристика
	432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	283.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	285.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	269.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

	<p>360.30 [M+H]⁺</p>
	<p>230.2 [M+H]⁺ *Стадия 2: замена гидрохлорида метиламина, НАТУ, DMF и DIPEA на метилмагнийбромид в тетрагидрофуране при 0 °С</p>
	<p>327.3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 5.59 - 5.43 (m, 1H), 5.33 - 5.18 (m, 3H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 4H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 7H), 1.39 - 1.31 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 0.98 (d, J = 6.1 Гц, 1H).</p>
	<p>349.2 [M+H]⁺</p>
	<p>349.2 [M+H]⁺</p>
	<p>349.2 [M+H]⁺</p>
	<p>366.2 [M+H]⁺</p>



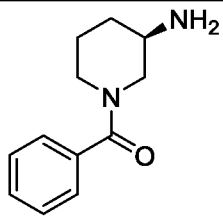
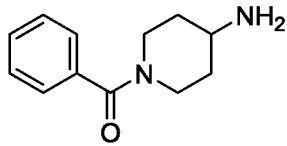
(S)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(фенил)метанон:



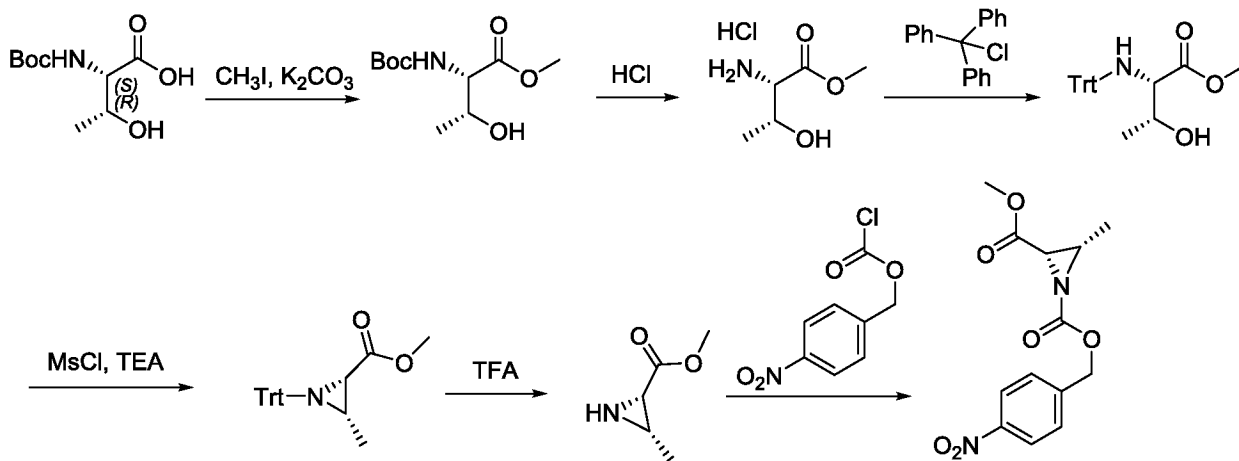
[00258] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (S)-пиперидин-3-илкарбамата (1 г, 4,99 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °С добавляли TEA (1,5 г, 14,97 ммоль) и бензоилхлорид (1,05 г, 7,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем разбавляли с водой (50 мл) и экстрагировали посредством DCM (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить *трет*-бутил (S)-(1-бензоилпиперидин-3-ил)карбамат (1,5 г, 98 %) в виде масла желтого цвета который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 305.5 [M+H]^+$.

[00259] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил (S)-(1-бензоилпиперидин-3-ил)карбамат (1.5 г, 4.90 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный (S)-(3-аминопиперидин-1-ил)(фенил)метанон (1,5 г, 100 %). ЖХМС $m/z = 205.2 [M+H]^+$.

[00260] Приведенные ниже соединения были синтезированы согласно методикам, изложенным в синтезе (S)-(3-аминопиперидин-1-ил)(фенил)метанона с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	Характеристика
	205.2 [M+H] ⁺
	204.1[M+H] ⁺

2-Метил 1-(4-нитробензил) (2S,3S)-3-метилазиридин-1,2-дикарбоксилат:



5 [00261] Стадия 1: К раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонина (25,0 г, 0,11 моль) в DMF (250 мл) добавляли K₂CO₃ (23,0 г, 0,16 моль) и CH₃I (19,4 г, 0,13 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч., затем разбавляли с водой (300 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = от 100:1 до 10:1), чтобы получить метил (*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонинат (20 г, 80 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС *m/z* = 256.2 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6.53 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 4.78 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.2 Гц, 3H).

15

[00262] Стадия 2: Смесь метил (*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонината (20 г, 85,7 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (4 М, 250 мл) перемешивали

при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный метил L-треонинат гидрохлорид (14,5 г, 100 %) который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 134.2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.52 (s, 3H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 3.8$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Гц, 3H).

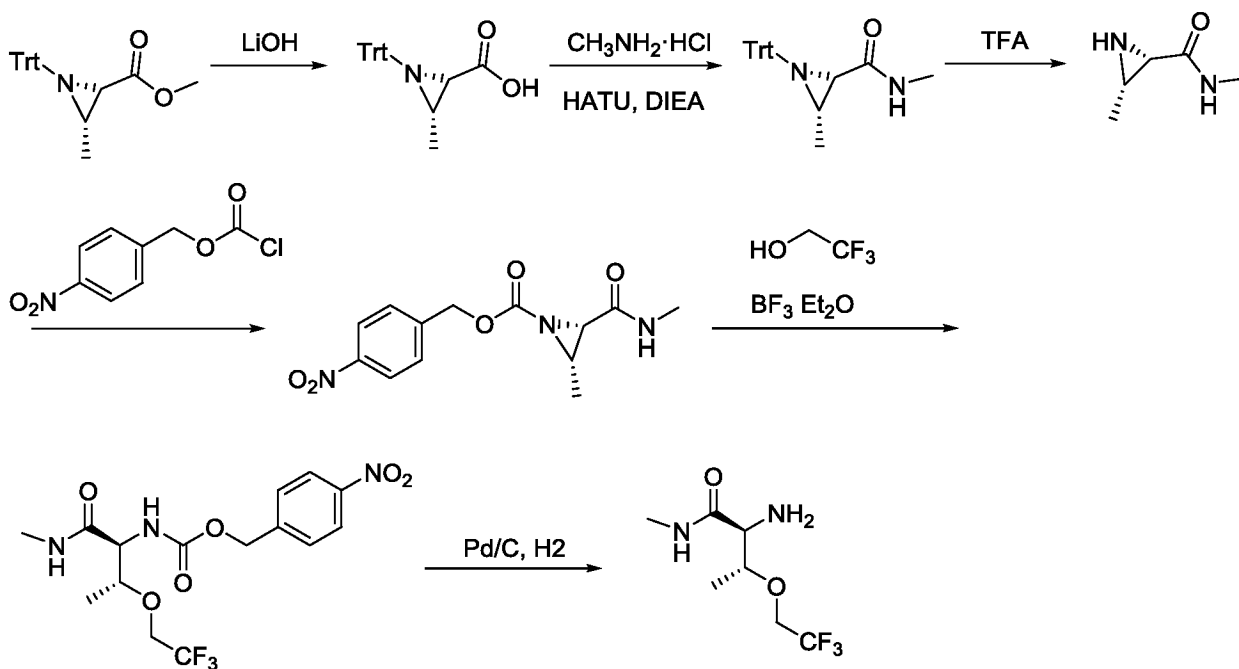
[00263] Стадия 3: К раствору метил L-треонинат гидрохлорида (14,5 г, 85,5 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли TEA (45 г, 0.44 моль) и Trt-Cl (28.6 г, 102,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи затем разбавляли с водой (200 мл) и экстрагировали посредством DCM (300 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = от 100:1 до 10:1), чтобы получить метил тритил-L-треонината (24 г, 75 %) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.41 (d, $J = 7.4$ Гц, 7H), 7.28 (d, $J = 7.4$ Гц, 7H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 5.05 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H).

[00264] Стадия 4: К раствору метил тритил-L-треонинат (12 г, 32 ммоль) в ТГФ (130 мл) добавляли TEA (6,5 г, 64 ммоль) и MsCl (5,4 г, 38,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 30 ч., затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с водой (100 мл), и экстрагировали посредством EtOAc (250 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = от 100:1 до 20:1), чтобы получить метил (2S,3S)-3-метил-1-тритилазирин-2-карбоксилат (8 г, 70 %) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.45 - 7.38 (m, 6H), 7.36 - 7.27 (m, 7H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 5.4$ Гц, 3H).

[00265] Стадии 5 & 6: К раствору метил (2S,3S)-3-метил-1-тритилазирин-2-карбоксилата (2 г, 5,6 ммоль) в смеси DCM (20 мл) и MeOH (1 мл) добавляли TFA (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством Et₂O (30 мл \times 2). Водный слой доводили до pH ~ 9 с применением твердого

NaHCO₃ (ЖХМС: $m/z = 116,15 [M+H]^+$). Водный слой распределяли против EtOAc (20 мл) и добавляли 4-нитробензил хлорформат (1,3 г, 5,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем экстрагировали посредством EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = от 100:1 до 20:1), чтобы получить 2-метил 1-(4-нитробензил) (2S,3S)-3-метилазиридин-1,2-дикарбоксилат (500 мг, 31 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: $m/z = 295,0 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 5.6 Гц, 3H).

(2S,3R)-2-Амино-N-метил-3-(2,2,2-трифторэтокс)бутанамид



[00266] Стадия 1: К раствору метил (2S,3S)-3-метил-1-третилазиридин-2-карбоксилата (5 г, 13.4 ммоль) в смеси ТГФ (18 мл), MeOH (6 мл) и воды (6 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (2 г, 46,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (20 мл). Водный слой собирали и подкисляли до pH ~ 2 посредством 1M HCl и затем экстрагировали посредством EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить (2S,3S)-3-

метил-1-трителиазиридин-2-карбоновую кислоту (2,9 г, 60 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 342.05 [M+H]^+$.

5 [00267] Стадия 2: К раствору (2S,3S)-3-метил-1-трителиазиридин-2-карбоновой кислоты (2.9 г, 8.4 ммоль) в DCM (16 мл) добавляли HATU (4,8 г, 33,8 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли гидрохлорид метиламина (0,86 г, 12,7 ммоль) и DIPEA (4,36 г, 33,8 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Затем добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали посредством DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над 10 Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = от 5:1 до 2:1), чтобы получить (2S,3S)-N,3-диметил-1-трителиазиридин-2-карбоксамид (1,1 г, 36 %) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.90 (q, $J = 4.6$ Гц, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 6H), 7.35 - 7.21 (m, 9H), 2.66 (d, $J = 4.6$ Гц, 3H), 1.64 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 5.6$ Гц, 3H). 15

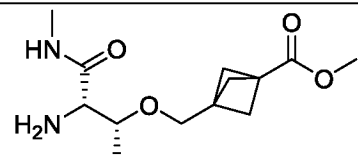
[00268] Стадии 3 & 4: К раствору (2S,3S)-N,3-диметил-1-трителиазиридин-2-карбоксамид (1,1 г, 3,1 ммоль) в смеси DCM (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем разбавляли с водой (10 мл) и экстрагировали посредством Et_2O (10 мл × 2). рН водного слоя довели до ~ 9 посредством твердого $NaHCO_3$ и разделяли 20 против EtOAc (10 мл). Добавляли 4-нитробензил хлороформиат (82 мг, 0.38 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем экстрагировали посредством EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на 25 силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = от 2:1 до 1:1), чтобы получить 4-нитробензил (2S,3S)-2-метил-3-(метилкарбамоил)азиридин-1-карбоксилат (0,5 г, 45 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: $m/z = 294.15 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.27 - 8.23 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.17 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 30 4.6$ Гц, 3H), 1.16 (d, $J = 5.8$ Гц, 3H).

[00269] Стадия 5: К смеси 4-нитробензил (2S,3S)-2-метил-3-(метилкарбамоил)азиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,68 ммоль) и 2,2,2-трифторэтан-1-ола (200 мг, 2 ммоль) в атмосфере азота добавляли эфират

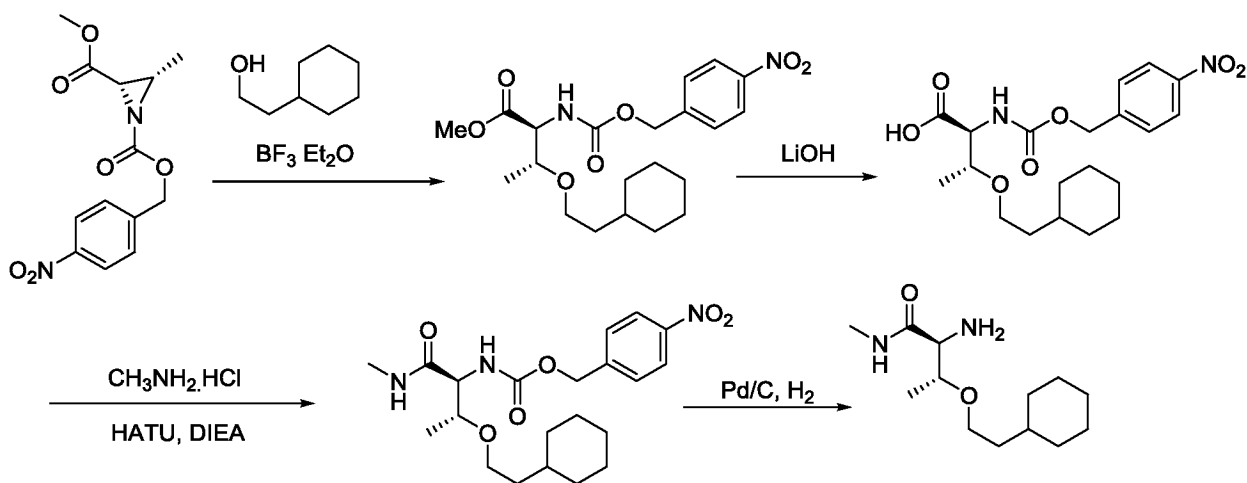
трифторида бора (190 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали посредством колонки с обращенной фазой (42 % ACN в воде), чтобы получить 4-нитробензил ((2S,3R)-1-(метиламино)-1-оксо-3-(2,2,2-трифторэтоксид)бутан-2-ил)карбамат (85 мг, 32 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 394.15 [M+H]^+$.

[00270] Стадия 6: К раствору 4-нитробензил ((2S,3R)-1-(метиламино)-1-оксо-3-(2,2,2-трифторэтоксид)бутан-2-ил)карбамата (85 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10 % Pd/C (34 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 3 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали, чтобы получить (2S,3R)-2-амино-N-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксид)бутанамид (42 мг, 90 %), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z = 215.1 [M+H]^+$.

[00271] Представленные ниже соединения были синтезированы согласно методикам, изложенным в синтезе (2S,3R)-2-амино-N-метил-3-(2,2,2-трифторэтоксид)бутанамид с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	ЖХМС
	271.10 [M+H] ⁺

(2S,3R)-2-Амино-3-(2-циклогексилэтоксид)-N-метилбутанамид



[00272] Стадия 1: К раствору 2-метил 1-(4-нитробензил) (2S,3S)-3-метилазиридин-1,2-дикарбоксилата (500 мг, 1.70 ммоль) в толуоле (2 мл) в

атмосфере азота добавляли 2-циклогексилэтан-1-ол (435 мг, 3.40 ммоль) и эфират трифторида бора (0.2 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч., затем разбавляли с водой (30 мл), экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали 5
рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир: EtOAc = 5:1), чтобы получить метил O-(2-циклогексилэтил)-N-(((4-нитробензил)окси)карбонил)-L-треонинат (160 мг, 22 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 423.15 [M+H]^+$.

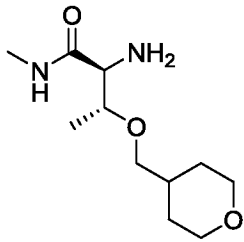
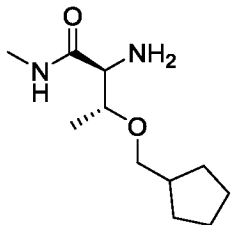
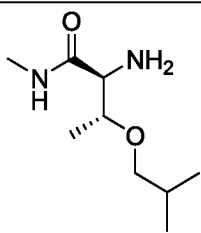
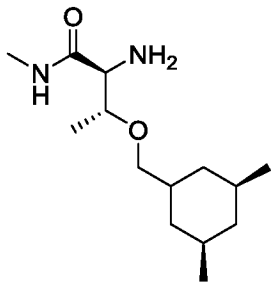
10 [00273] Стадия 2: К раствору метил O-(2-циклогексилэтил)-N-(((4-нитробензил)окси)карбонил)-L-треонината (150 мг, 0,36 ммоль) в смеси ТГФ (2 мл), MeOH (0,5 мл) и воды (0,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (43 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством 15 EtOAc (60 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1M HCl до pH ~ 2, затем экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить O-(2-циклогексилэтил)-N-(((4-нитробензил)окси)карбонил)-L-треонин (110 мг, 76 %) в виде твердого вещества 20 белого цвета. ЖХМС $m/z = 409.15 [M+H]^+$.

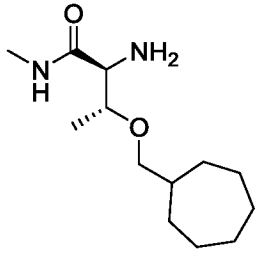
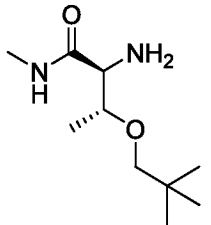
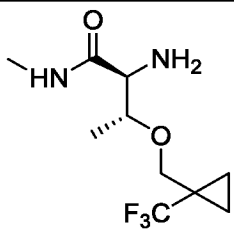
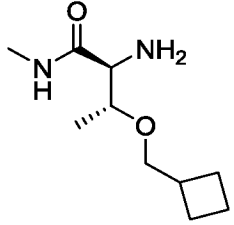
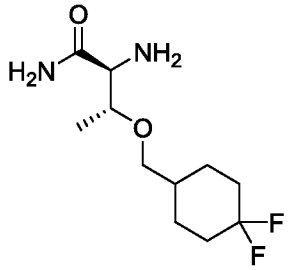
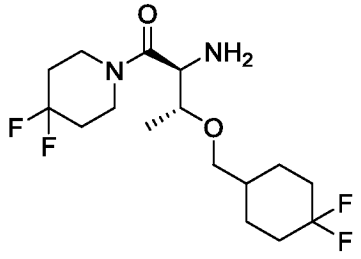
[00274] Стадия 3: К раствору O-(2-циклогексилэтил)-N-(((4-нитробензил)окси)карбонил)-L-треонина (110 мг, 0.27 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли NATU (153 мг, 0.40 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли гидрохлорид метиламина (27 мг, 0,40 25 ммоль) и DIPEA (138 мг, 1,08 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством DCM (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью преп. ТСХ (элюент: DCM/MeOH = 30/1), чтобы получить 4- 30 нитробензил ((2S,3R)-3-(2-циклогексилэтоксид)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (50 мг, 44 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 422.20 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 5.25 - 5.16 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 2.86 - 2.83 (m,

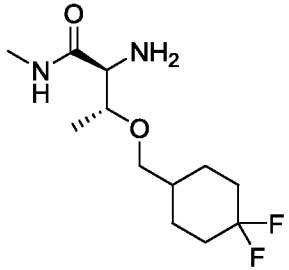
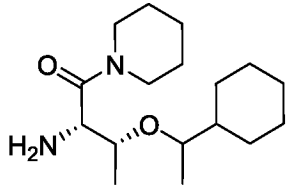
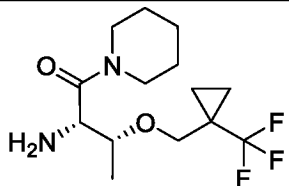
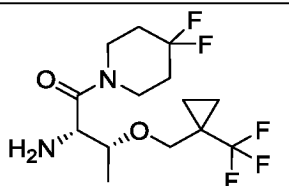
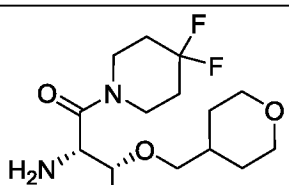
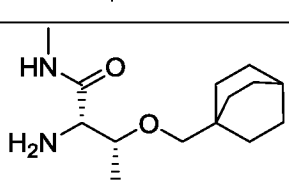
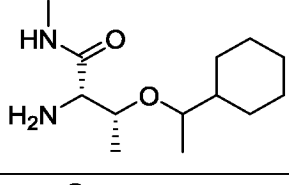
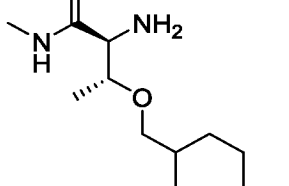
3H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.34 - 1.30 (m, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 4H), 1.10 - 1.04 (m, 3H), 0.96 - 0.79 (m, 6H).

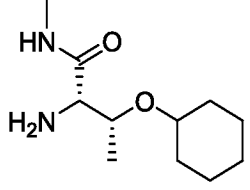
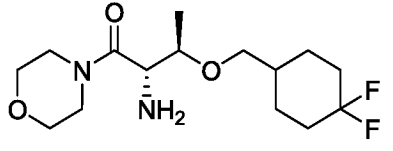
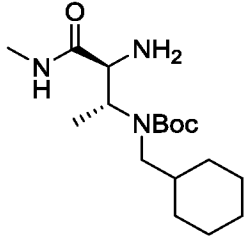
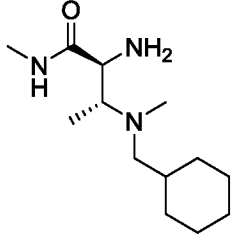
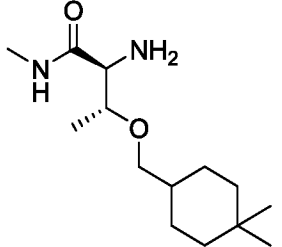
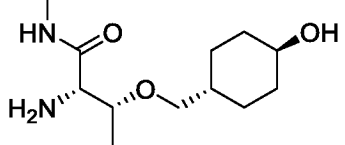
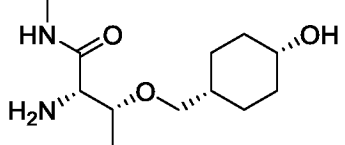
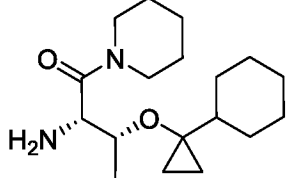
5 **[00275]** Стадия 4: К раствору 4-нитробензил ((2S,3R)-3-(2-циклогексилэтокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (50 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 10 % Pd/C (10 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 3 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, и фильтрат концентрировали, чтобы получить (2S,3R)-2-амино-3-(2-циклогексилэтокси)-N-метилбутанамид (25 мг, 90 %), который использовали без очистки. ЖХМС $m/z = 243.15 [M+H]^+$.

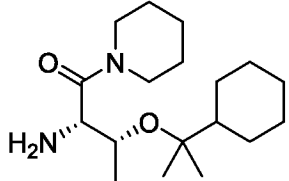
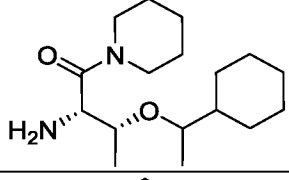
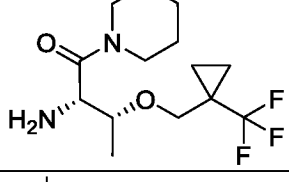
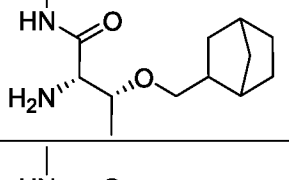
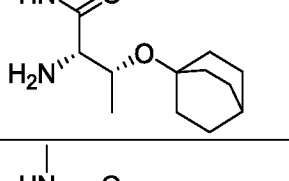
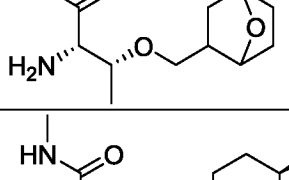
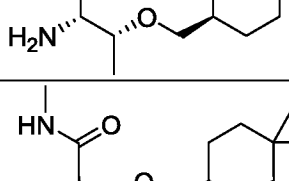
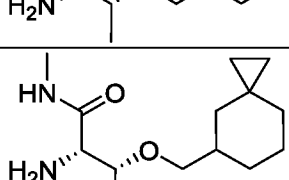
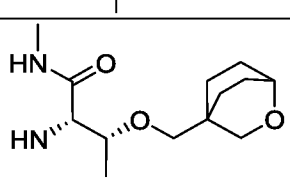

10 **[00276]** Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общими процедурами, указанными для (2S,3R)-2-амино-3-(2-циклогексилэтокси)-N-метилбутанамид с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

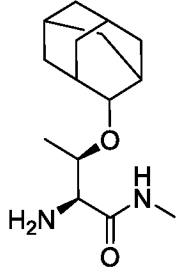
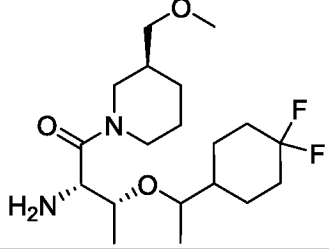
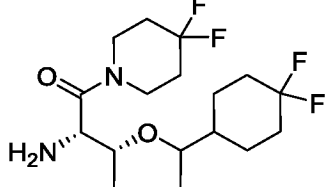
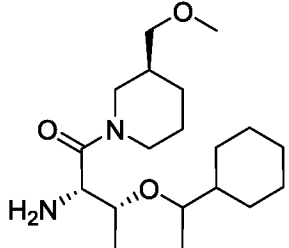
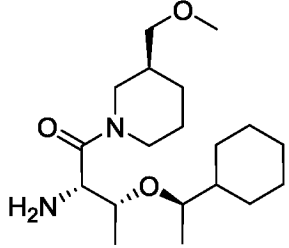
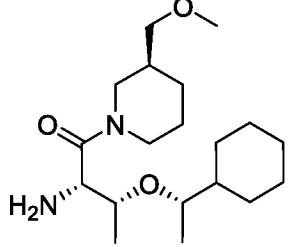
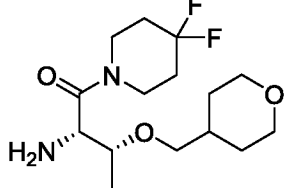
Соединение	Характеристика
	231.1 [M+H] ⁺
	215.2 [M+H] ⁺
	189.10 [M+H] ⁺
	257.2 [M+H] ⁺

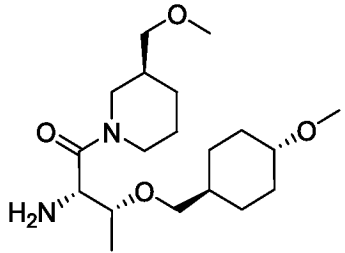
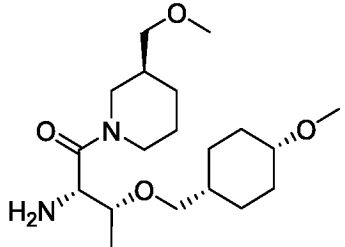
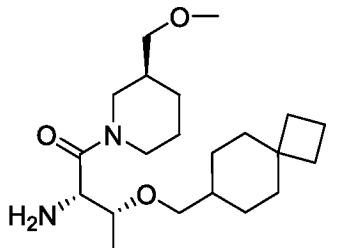
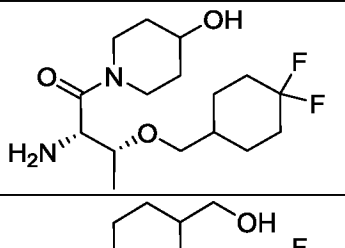
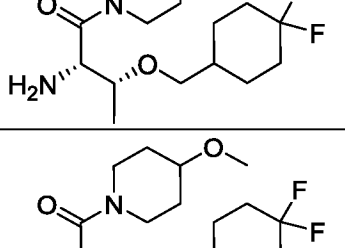
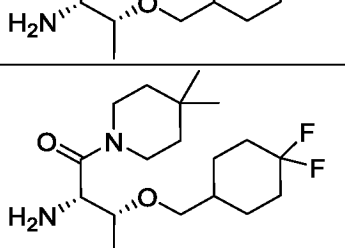
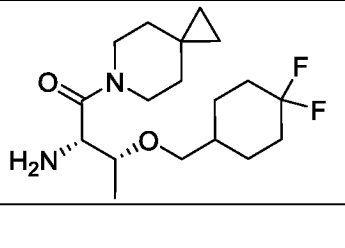

 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative. The structure features a central chiral carbon atom bonded to a methyl group (dashed bond), an amino group (NH₂), a carbonyl group (C=O) attached to a nitrogen atom (NH), and a cycloheptyloxy group (-O-CH₂-C₆H₁₁).</p>	243.3 [M+H] ⁺
 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative. The structure features a central chiral carbon atom bonded to a methyl group (dashed bond), an amino group (NH₂), a carbonyl group (C=O) attached to a nitrogen atom (NH), and a tert-butylmethoxy group (-O-CH₂-C(CH₃)₃).</p>	203.1 [M+H] ⁺
 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative. The structure features a central chiral carbon atom bonded to a methyl group (dashed bond), an amino group (NH₂), a carbonyl group (C=O) attached to a nitrogen atom (NH), and a (trifluoromethyl)cyclopropylmethoxy group (-O-CH₂-C₃H₅-CF₃).</p>	255.1 [M+H] ⁺
 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative. The structure features a central chiral carbon atom bonded to a methyl group (dashed bond), an amino group (NH₂), a carbonyl group (C=O) attached to a nitrogen atom (NH), and a cyclobutylmethoxy group (-O-CH₂-C₄H₇).</p>	201.1 [M+H] ⁺
 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative. The structure features a central chiral carbon atom bonded to a methyl group (dashed bond), a primary amino group (H₂N), a secondary amino group (NH₂), a carbonyl group (C=O) attached to a nitrogen atom (NH₂), and a 2,6-difluorocyclohexylmethoxy group (-O-CH₂-C₆H₁₀F₂).</p>	251.2 [M+H] ⁺
 <p>Chemical structure of a chiral amide derivative. The structure features a central chiral carbon atom bonded to a methyl group (dashed bond), a primary amino group (H₂N), a secondary amino group (NH₂), a carbonyl group (C=O) attached to a nitrogen atom (N), and a 2,6-difluoropiperidin-4-ylmethoxy group (-O-CH₂-C₅H₁₀F₂).</p>	355.1 [M+H] ⁺

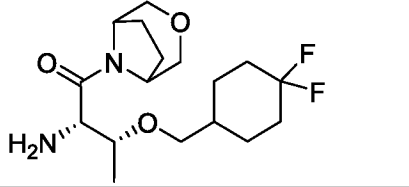
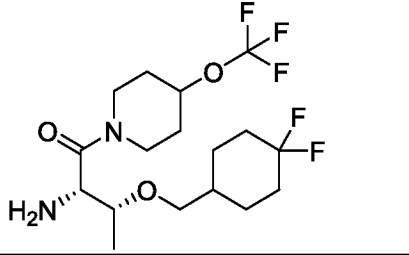
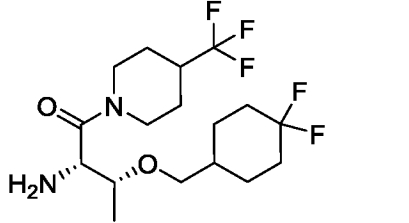
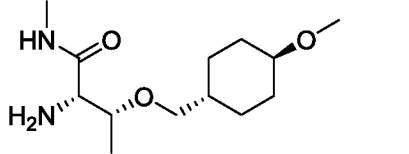
	265.2 [M+H] ⁺
	297.3 [M+H] ⁺
	309.1 [M+H] ⁺
	345.1 [M+H] ⁺
	321.2 [M+H] ⁺
	255.3 [M+H] ⁺
	243.3 [M+H] ⁺
	297.1 [M+H] ⁺

	<p>215.2 [M+H]⁺</p>
	<p>ЖХМС не записана // ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.61-3.73 (m, 9H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Гц, 3H).</p>
	<p>328.2 [M+H]⁺</p>
	<p>242.2 [M+H]⁺</p>
	<p>m/z = 257.1 [M+H]⁺</p>
	<p>m/z = 245.2 [M+H]⁺</p>
	<p>m/z = 245.2 [M+H]⁺</p>
	<p>m/z = 309.2 [M+H]⁺</p>

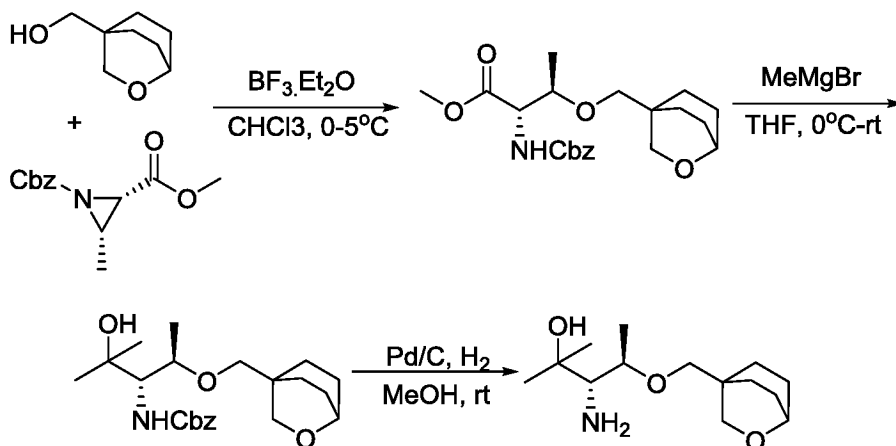
	$m/z = 311.3 [M+H]^+$
	$m/z = 297.3 [M+H]^+$
	$m/z = 309.1 [M+H]^+$
	$m/z = 241.2 [M+H]^+$
	$m/z = 241.3 [M+H]^+$
	$m/z = 243.2 [M+H]^+$
	$m/z = 243.3 [M+H]^+$
	$m/z = 255.2 [M+H]^+$
	$m/z = 255.2 [M+H]^+$
	$m/z = 257.3 [M+H]^+$

	$m/z = 267.2 [M+H]^+$
	$m/z = 377.2 [M+H]^+$
	$m/z = 369.1 [M+H]^+$
	$m/z = 341.1 [M+H]^+$
	$m/z = 341.2 [M+H]^+$
	$m/z = 341.2 [M+H]^+$
	$m/z = 321.2 [M+H]^+$

	$m/z = 357.4 [M+H]^+$
	$m/z = 357.4 [M+H]^+$
	$m/z = 367.4 [M+H]^+$
	$m/z = 335.2 [M+H]^+$
	$m/z = 349.2 [M+H]^+$
	$m/z = 349.2 [M+H]^+$
	$m/z = 347.2 [M+H]^+$
	$m/z = 345.0 [M+H]^+$

	$m/z = 347.2 [M+H]^+$
	$m/z = 403.1 [M+H]^+$
	$m/z = 387.2 [M+H]^+$
	$m/z = 259.2 [M+H]^+$

(3S,4R)-4-(2-Оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-3-амино-2-метилпентан-2-ол



- 5 [00277] Стадия 1: К смеси 2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметанола (0,500 г, 3,52 ммоль) и (2S,3S)-1-бензил 2-метил 3-метилазиридин-1,2-дикарбоксилата (0,876 г, 3,52 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0-5 °С добавляли эфират трифторида бора (100 мг, 0,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 16 % этилацетата в
- 10

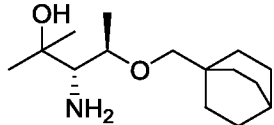
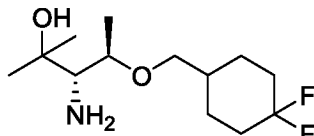
градиенте гексана, чтобы получить (2S,3R)-метил 3-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)

бутаноат (0,376 г, 27 %) в виде бесцветного масла. MS: 392.2 [M+H]⁺

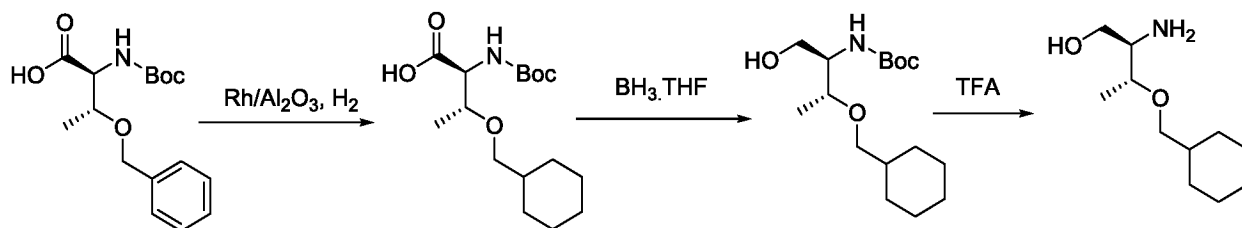
[00278] Стадия 2: К раствору (2S,3R)-метил 3-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бутаноата (0,376 г, 0,96 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0-5 °С добавляли метилмагния бромид (3M в простом эфире, 1,6 мл, 4.81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь гасили водой при 0-5 °С и экстрагировали посредством этилацетата (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 20 % этилацетата в градиенте гексана, чтобы получить бензил ((3S,4R)-4-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-2-гидрокси-2-метилпентан-3-ил)карбамат (0,197 г, 14 %) в виде бесцветного масла. MS: 392.1 [M+H]⁺

[00279] Стадия 3: К раствору бензил ((3S,4R)-4-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-2-гидрокси-2-метилпентан-3-ил)карбамата (0,197 г, 0,50 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на угле (10 %, 0.060 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Н₂ в течение ночи. Палладий на угле удаляли фильтрованием и промывали метанолом; объединенный органический раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 10 % метанола в градиенте дихлорметана, чтобы получить (3S,4R)-4-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-3-амино-2-метилпентан-2-ол (0,100 г, 77 %) в виде бесцветного масла. MS: 258.1 [M+H]⁺

[00280] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общими процедурами, указанными для (3S,4R)-4-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-3-амино-2-метилпентан-2-ола с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	Характеристика
	390.2 [M+H] ⁺
	ЖХМС не записана // ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12.40 (s, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.48 (t, J = 2.0 Гц, 2H), 7.33 (t, J = 12.0 Гц, 2H).

(2R,3R)-2-Амино-3-(циклогексилметокси)бутан-1-ол



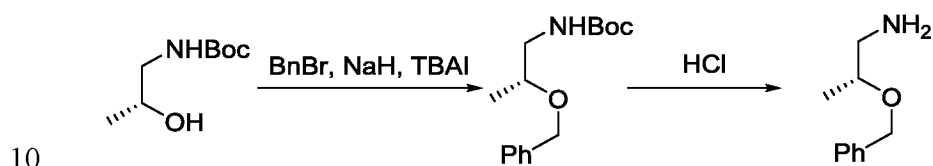
[00281] Стадия 1: К раствору O-бензил-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонина (600 мг, 1.94 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл) добавляли 5 % Rh/Al₂O₃ (100 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали, чтобы получить неочищенный N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонин (400 мг, 65 %) в виде масла желтого цвета, который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС *m/z* = 314.4 [M-H]⁻; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5.27 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 4.31 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 10H), 1.18 (s, 7H), 0.89 (d, J = 11.6 Гц, 2H).

[00282] Стадия 2: К раствору N-(*трет*-бутоксикарбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонин (400 мг, 1,27 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) при 0 °С добавляли BH₃-ТГФ (2М, 1,58 мл, 3,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч., затем гасили путем добавления MeOH (4 мл). Растворитель удаляли в вакууме и сырой полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 3:1), чтобы получить *трет*-бутил ((2R,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-гидроксибутан-2-ил)карбамат (200 мг, 52 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС *m/z* = 302.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5.08 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.81 - 3.54 (m, 4H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.0 Гц,

7H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Гц, 2H), 1.16 (d, $J = 6.2$ Гц, 4H), 0.97 - 0.85 (m, 2H).

[00283] Стадия 3: К раствору *трет*-бутил ((2R,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-гидоксибутан-2-ил)карбамата (200 мг, 0,66 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (2R,3R)-2-амино-3-(циклогексилметокси)бутан-1-ол (642 мг, 100 %), который использовали без очистки.

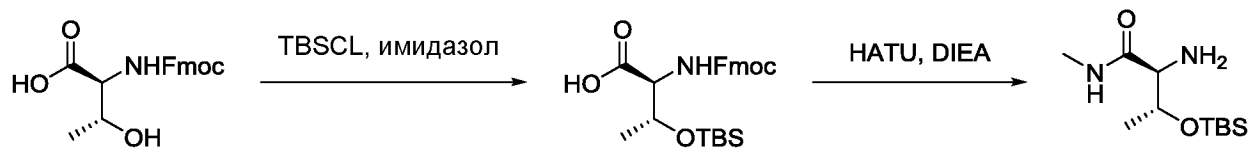
(R)-2-(Бензилокси)пропан-1-амин



[00284] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (R)-(2-гидоксипропил)карбамата (200 мг, 1.14 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) при 0 °С добавляли NaH (50 мг, 1.254 ммоль) и TEA (84 мг, 0.228 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли бензилбромид (234 мг, 1.41 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с водой (50 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 5:1), чтобы получить *трет*-бутил (R)-(2-(бензилокси)пропил)карбамат (300 мг, 98 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z = 288.1$ [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.40 - 7.18 (m, 5H), 6.82 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H).

[00285] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил (R)-(2-(бензилокси)пропил)карбамата (300 мг, 1.13 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 M, 2 мл, 8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (R)-2-(бензилокси)пропан-1-амин (240 мг) в виде твердого вещества белого цвета который использовали без очистки. ЖХМС $m/z = 166.2$ [M+H]⁺.

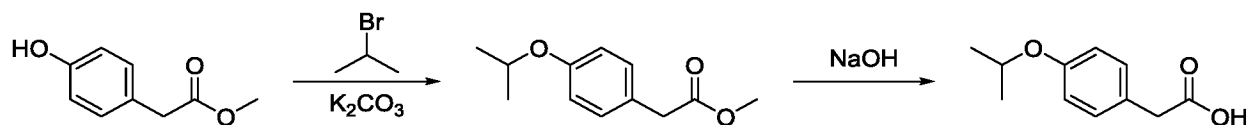
(2S,3R)-2-Амино-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилбутанамид



[00286] Стадия 1: К раствору (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-треонина (5 г, 14,60 ммоль) в сухом DMF (50 мл) добавляли имидазол (2 г, 29,20 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (2,4 г, 16,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM : MeOH = 30:1), чтобы получить N-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-O-(*трет*-бутилдиметилсилил)-L-треонин (480 мг, 18 %) в виде масла желтого цвета. Дальнейшее элюирование обеспечивало восстановленный исходный материал (3 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12.80 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.75 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.4 Гц, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 4H), 4.05 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Гц, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Гц, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (d, *J* = 11.8 Гц, 6H).

[00287] Стадия 2: К раствору N-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-O-(*трет*-бутилдиметилсилил)-L-треонина (480 мг, 1,05 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (440 мг, 1,16 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метиламин гидрохлорид (85 мг, 1,26 ммоль) и DIPEA (545 мг, 4,20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 6 ч. Смесь разбавляли с водой (20 мл), экстрагировали посредством EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH = 60/1), чтобы получить (2S,3R)-2-амино-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилбутанамид (90 мг, 35 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС *m/z* = 247.25 [M+H]⁺.

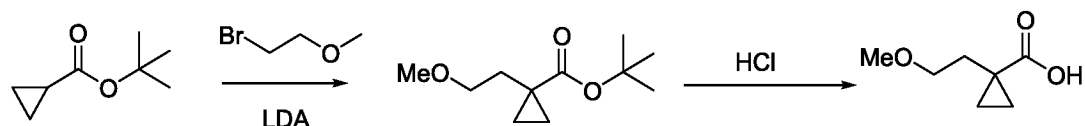
2-(4-Изопропоксифенил)уксусная кислота



5 Стадия 1: К раствору метил 2-(4-гидроксифенил)ацетата (1 г, 6.02 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 2-бромпропан (888 мг, 7,22 ммоль) и K_2CO_3 (1,25 г, 9,03 ммоль). Смесь нагревали при 50 °С в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали
 10 рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 20:1), чтобы получить метил 2-(4-изопропоксифенил)ацетат (820 мг, 61 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 209.1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.56 (p, $J =$
 15 6.0 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.24 (d, $J = 6.0$ Гц, 6H).

[00288] Стадия 2: К раствору метил 2-(4-изопропоксифенил)ацетата (820 мг, 3.94 ммоль) в смеси MeOH (2 мл) и воды (2 мл) добавляли NaOH (472 мг, 11,81 ммоль). Смесь нагревали при 50 °С в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали
 20 посредством EtOAc (30 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1M HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством EtOAc (60 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенную 2-(4-изопропоксифенил)уксусную кислоту (730 мг, 96 %) в виде твердого вещества
 25 желтого цвета который использовали без очистки. ЖХМС $m/z = 195.2 [M+H]^+$.

1-(2-Метоксиэтил)циклопропан-1-карбоновая кислота

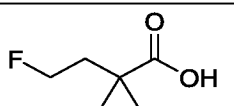
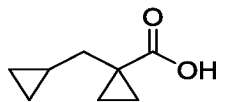
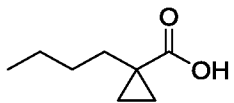
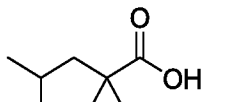


[00289] Стадия 1: К раствору LDA (2,1 мл, 2 М в ТГФ) в сухом ТГФ (10 мл) при -80 °С под N_2 добавляли по каплям *tert*-бутил
 30 циклопропанкарбоксилат (500 мг, 3,50 ммоль). Смесь перемешивали при -80 °С в течение 5,5 ч., затем к реакционной смеси добавляли по каплям раствор 1-бром-

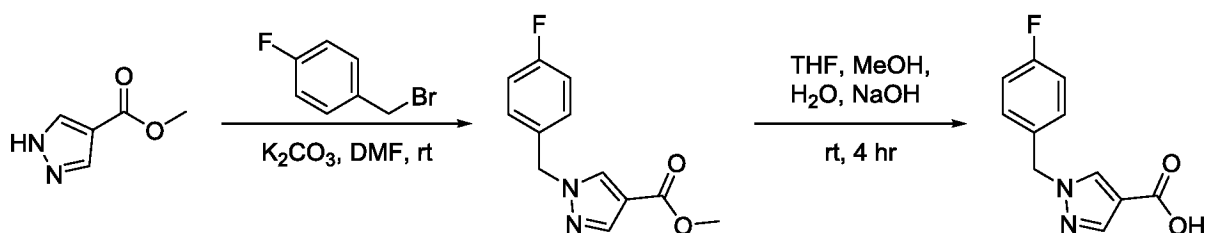
2-метоксиэтана (1,5 г, 10.5 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с EtOAc (50 мл), промывали рассолом и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали
 5 посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = 20:1), чтобы получить *трет*-бутил 1-(2-метоксиэтил)циклопропан-1-карбоксилат (200 мг, 28 %) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3.52 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.79 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.13 (q, *J* = 4.0 Гц, 2H), 0.68 (q, *J* = 4.0 Гц, 2H).

10 [00290] Стадия 2: Смесь *трет*-бутил 1-(2-метоксиэтил)циклопропан-1-карбоксилата (100 мг, 0,50 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить 1-(2-метоксиэтил)циклопропан-1-карбоновую
 15 кислоту в виде масла желтого цвета, которую использовали без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3.59- 3.52 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 1.4 Гц, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 4H).

[00291] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общей методикой, изложенной для 1-(2-метоксиэтил)циклопропан-1-карбоновой кислоты с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	¹ H ЯМР
	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 4.69 (t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 4H).
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 1.46 - 1.42 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 1H), 1.02 - 0.99 (m, 2H), 0.77 - 0.73 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H), 0.07 - 0.02 (m, 2H).
	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 4H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 0.75 (q, <i>J</i> = 4.0 Гц, 2H).
	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12.02 (s, 1H), 1.90 (dt, <i>J</i> = 13.8, 6.8 Гц, 1H), 1.04 - 1.01 (m, 2H), 0.98 (t, <i>J</i> = 3.2 Гц, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.68 - 0.62 (m, 2H).

1-(4-Фторбензил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

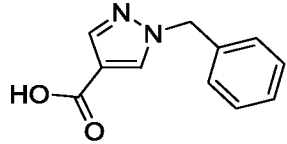
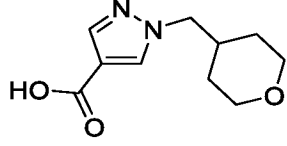
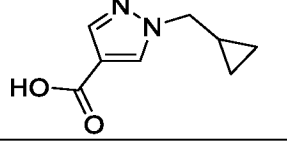
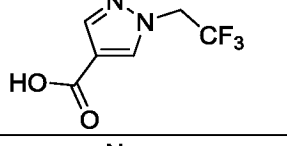
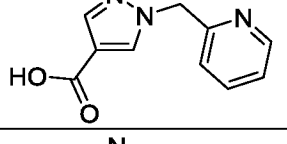
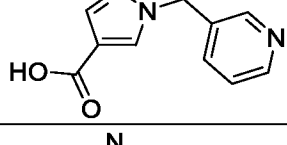
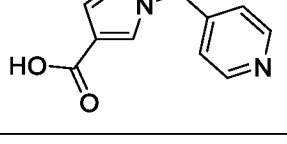


[00292] Стадия 1: К раствору метил 1Н-пиразол-4-карбоксилата (1 г, 7,90 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (3,3 г, 23,70 ммоль) и 1-(бромметил)-4-фторбензил (1,5 г, 7,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить метил 1-(4-фторбензил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (1,8 г, 97 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС m/z = 235.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

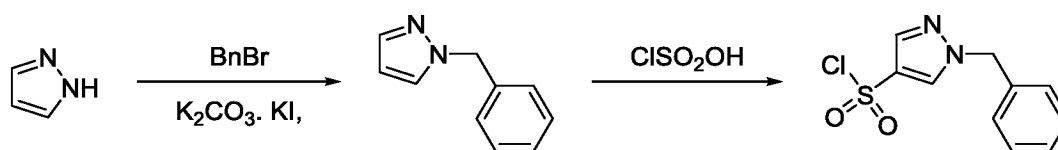
[00293] Стадия 2: К раствору метил 1-(4-фторбензил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1 г, 4.30 ммоль) в смеси из ТГФ (4 мл) MeOH (1 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 2М NaOH (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч., затем разбавляли с водой (50 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (80 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1М HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить 1-(4-фторбензил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (870 мг, 93 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС m/z = 221.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 5.34 (s, 2H).

[00294] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общей методикой, изложенной для 1-(4-фторбензил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Структура строительных блоков	¹ H ЯМР	ЖХМС
----------------------------------	--------------------	------

	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 5H), 5.35 (s, 2H).	203.05 [M+H] $^+$
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.03 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 3.81 (ddd, J = 11.4, 4.4, 1.8 Гц, 2H), 3.23 (td, J = 11.8, 2.2 Гц, 2H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.28-1.14 (m, 2H).	211.2 [M+H] $^+$;
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.98 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 1.25 (tt, J = 7.6, 4.8 Гц, 1H), 0.55 - 0.49 (m, 2H), 0.40 - 0.32 (m, 2H).	167.1 [M+H] $^+$
	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 5.19 (q, J = 9.0 Гц, 2H).	195.2 [M+H] $^+$;
		204.0 [M+H] $^+$.
		204.0 [M+H] $^+$.
		204.0 [M+H] $^+$.

1-Бензил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорид:



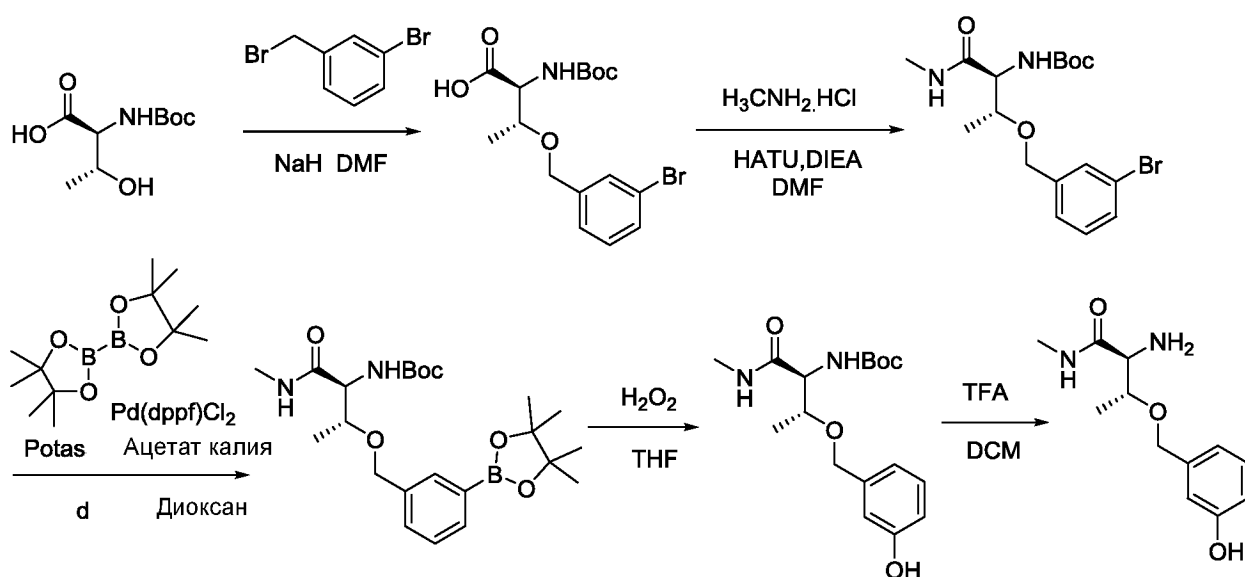
[00295] Стадия 1: К раствору 1H-пиразол (1 г, 25,2 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли K_2CO_3 (3.4 г, 25.2 ммоль), KI (140 мг, 0.086 ммоль) и (бромметил)бензил (2 мл, 16,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение ночи, затем разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством DCM (150 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир :

EtOAc = 15:1), чтобы получить 1-бензил-1Н-пиразол (1,4 г, 60 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 159,2 [M+H]^+$.

[00296] Стадия 2: Смесь 1-бензил-1Н-пиразола (200 мг, 1,26 ммоль) и хлорсульфоновой кислоты (1 мл) нагревали при 110 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM (50 мл) и промывали рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный 1-бензил-1Н-пиразол-4-сульфонилхлорид (70 мг, 22 %) в виде масла желтого цвета, которое использовали без очистки. ЖХМС $m/z = 257.1 [M+H]^+$.

10

(2S,3R)-2-Амино-3-((3-гидроксибензил)окси)-N-метилбутанамид



[00297] Стадия 1: К раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонина (3 г, 13,7 ммоль) в безводном DMF (30 мл) при 0 °С добавляли NaH (1,9 г, 47,95 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли 1-бром-3-(бромметил)-бензил (3,4 г, 13,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли с EtOAc (60 мл), промывали водой (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить O-(3-бромбензил)-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонин (1,6 г, 30 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 388.0 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 4.64 - 4.53 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 12.2 Гц, 1H), 4.09 (dd, *J* = 9.1, 3.8 Гц, 1H), 1.41 - 1.38 (m, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Гц, 3H).

20

[00298] Стадия 2: К раствору O-(3-бромбензил)-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонина (1.6 г, 4.13 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли

НАТУ (2,3 г, 6,19 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли гидрохлорид метиламина (332 мг, 4,96 ммоль) и DIPEA (2,1 г, 16,5 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали
5 посредством DCM (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колонки Biotage (C18, 40 г, ACN/H₂O = 60 %), чтобы получить *трет*-бутил ((2S,3R)-3-((3-бромбензил)окси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (750 мг, 45 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС *m/z*
10 = 400.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.84 (d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 6.48 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 4.6 Гц, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Гц, 3H).

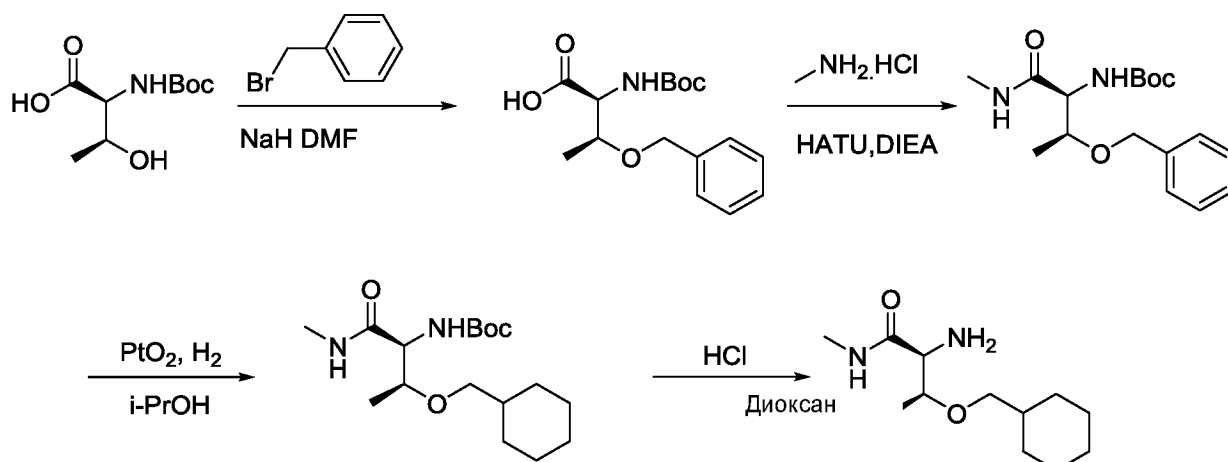
[00299] Стадия 3: К раствору *трет*-бутил ((2S,3R)-3-((3-
15 бромбензил)окси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (750 мг, 1,87 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли бис(пинаколато)дифторид (950 мг, 3,74 ммоль), ацетат калия (550 мг, 5,61 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (82 мг, 0,11 ммоль). Затем реакцию смесь нагревали при 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с водой (20 мл) и
20 экстрагировали посредством EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колонки Biotage (C18, 20 г, ACN/H₂O = 50 %), чтобы получить *трет*-бутил ((2S,3R)-1-(метиламино)-1-оксо-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)бутан-2-
25 ил)карбамат (500 мг, 59 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС *m/z* = 449.2 [M+H]⁺.

[00300] Стадия 4: К раствору *трет*-бутил ((2S,3R)-1-(метиламино)-1-
оксо-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)бутан-2-
ил)карбамат (500 мг, 1,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли H₂O₂ (506 мг, 4,46
30 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали посредством EtOAc (20 мл). Объединенный органический слой затем отделяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить *трет*-бутил

((2S,3R)-3-((3-гидроксибензил)окси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (350 мг, 93 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 339.1 [M+H]^+$.

5 [00301] Стадия 5: К раствору *трет*-бутил ((2S,3R)-3-((3-гидроксибензил)окси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (300 мг, 0,88 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (2S,3R)-2-амино-3-((3-гидроксибензил)окси)-N-метилбутанамид (211 мг, 100 %). ЖХМС $m/z = 239.1 [M+H]^+$.

(2S,3S)-2-Амино-3-(циклогексилметокси)-N-метилбутанамид



15 Стадия 1: К раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-L-аллотреонина (800 мг, 3,65 ммоль) в DMF (8 мл) при 0 °C в атмосфере N₂ добавляли NaH (437 мг, 10,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч., затем добавляли бензилбромид (624 мг, 3,65 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь
20 разбавляли с водой (80 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (80 мл). Водный слой затем подкисляли до pH ~1 посредством 1M HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить O-бензил-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-аллотреонин (178 мг, 16 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 308.05 [M-H]^-$.

25 Стадия 2: К раствору O-бензил-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-аллотреонина (200 мг, 0,65 ммоль), гидрохлорида метанамина (52 мг, 0,78 ммоль), и HATU (368 мг, 0,97 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (376 мг, 2,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (150 мл × 2).

Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством ФР-колонки, чтобы получить *трет*-бутил ((2S,3S)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-

5 оксобутан-2-ил)карбамат (143 мг, 69 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 323.10 [M+H]^+$.

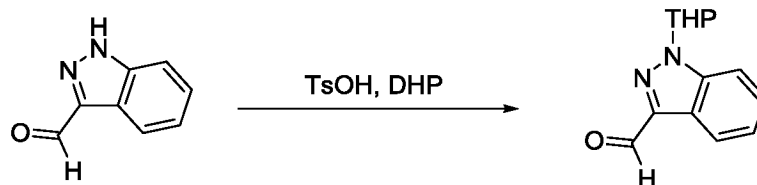
Стадия 3: К раствору *трет*-бутил ((2S,3S)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (155 мг, 0,48 ммоль) в AcOH (2 мл) добавляли PtO₂ (65 мг). Реакционную смесь нагревали при 70 °C в атмосфере H₂ в течение ночи. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали, чтобы получить *трет*-бутил ((2S,3S)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-

10 оксобутан-2-ил)карбамат (148 мг, 94 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 329.2 [M+H]^+$.

Стадия 4: К раствору *трет*-бутил ((2S,3S)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (148 мг, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (2

15 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 M, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (2S,3S)-2-амино-3-(циклогексилметокси)-N-метилбутанамид (87 мг, 85 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z = 229.15 [M+H]^+$.

1-(Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбальдегид



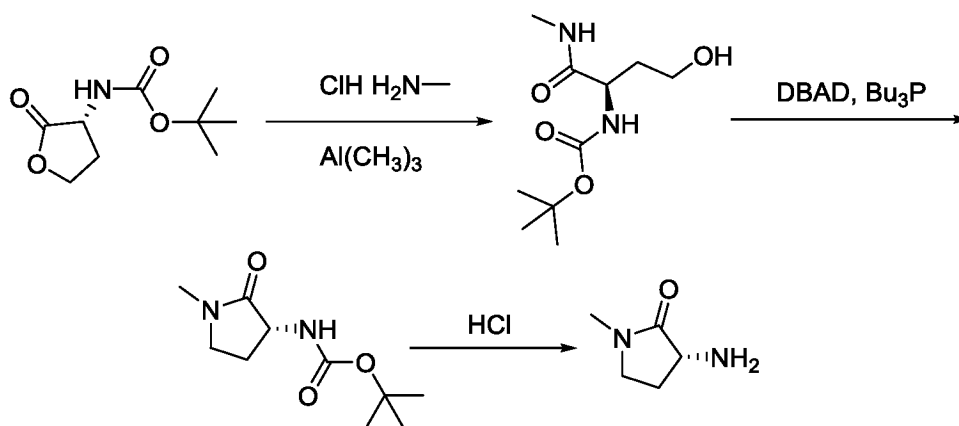
20 К раствору 1H-индазол-3-карбальдегида (200 мг, 1,37 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли TsOH (24 мг, 0.137 ммоль) и 3,4-дигидропиран (230 мг, 2,74 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (50

25 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: пет. эфир:EtOAc = 5:1), чтобы получить 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбальдегид (220

30 мг, 70 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 230.9 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.80 - 8.78 (m, 1H),

8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1H).

(R)-3-Амино-1-метилпирролидин-2-он



5 [00302] Стадия 1: К раствору метиламина гидрохлорида (202 мг, 2,99 ммоль) в сухом DCM при 0 °С (2 мл) в атмосфере азота добавляли триметилалюминий (2,5 мл, 2 моль/л в гексане). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин., и затем добавляли раствор *трет*-бутил (R)-(2-оксотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (500 мг, 2.49 ммоль) в сухом DCM (5 мл).
10 Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали посредством DCM (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный *трет*-бутил (S)-(4-гидрокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (180 мг, 31 %). ЖХМС $m/z = 233.1$ [M+H]⁺.

15 [00303] Стадия 2: Раствор ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (357 мг, 1,55 ммоль) и Bu₃P (783 мг, 3.88 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) при 0 °С перемешивали в течение 30 мин. К нему добавляли раствор *трет*-бутил (S)-(4-гидрокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (180 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ (2 мл) и полученную смесь нагревали при 60 °С в течение ночи. Смесь затем разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ОФ колонки, чтобы получить *трет*-бутил (R)-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат (24 мг, 14 %).
25 ЖХМС $m/z = 215.1$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

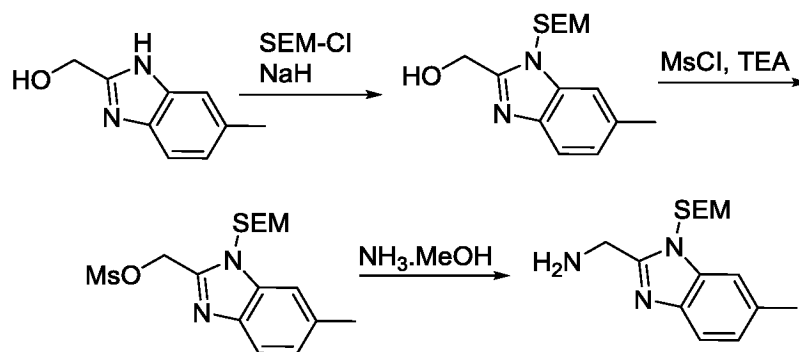
[00304] Стадия 3: К раствору *tert*-бутил (R)-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)карбамата (24 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 M, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., после чего растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (R)-3-амино-1-метилпирролидин-2-он (13 мг, 100 %). ЖХМС $m/z = 115,0 [M+H]^+$.

[00305] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общей методикой, изложенной для (R)-3-амино-1-метилпирролидин-2-он с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	ЖХМС
	141.0 [M+H] ⁺
	141.0 [M+H] ⁺

10

(6-Метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанамин



[00306] Стадия 1: К раствору (6-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанола (2 г, 6,47 ммоль) в сухом DMF (5 мл) добавляли 60 % NaH (81 мг, 3,70 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Медленно добавляли SEM-Cl (370 мг, 2,20 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 часов. Реакционную смесь затем разбавляли с водой (15 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной

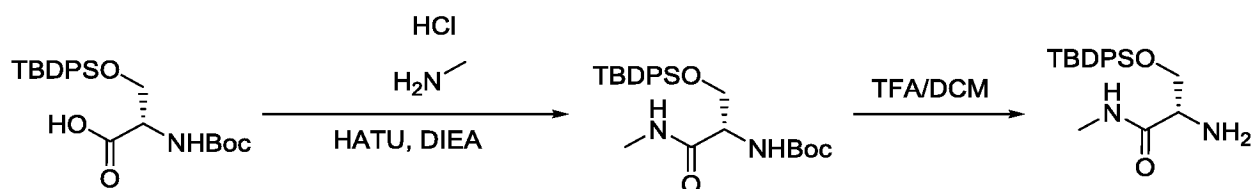
20

хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = 1:1), чтобы получить (6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанол (300 мг, 56 %) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.48 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Гц, 1H), 7.40 (td, *J* = 1.8, 0.8 Гц, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 20.6, 8.2, 1.6 Гц, 1H), 5.66 - 5.62 (m, 3H), 4.72 (dd, *J* = 5.8, 1.4 Гц, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 10.2 Гц, 3H), 0.83 (dt, *J* = 7.8, 3.8 Гц, 2H), -0.09 (d, *J* = 1.6 Гц, 9H).

[00307] Стадия 2: К раствору (6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанола (100 мг, 0,34 ммоль) и ТЕА (69 мг, 0,68 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С добавляли MsCl (47 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду (15 мл), и смесь экстрагировали посредством DCM (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный (6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метилметансульфонат (80 мг, 63 %) в виде масла коричневого цвета. ЖХМС *m/z* = 371.20 [M+H]⁺.

[00308] Стадия 3: Смесь (6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метилметансульфоната (350 мг, 1,20 ммоль) и NH₃/MeOH (7 М, 4 мл) в запечатанной пробирке, нагревали при 80 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с водой (20 мл), экстрагировали посредством DCM (50 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (элюент: петр. эфир:EtOAc = 1:1 и затем DCM:MeOH = 20:1), чтобы получить (6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанамин (70 мг, 25 %) в виде масла серого цвета. ЖХМС *m/z* = 292.10 [M+H]⁺.

(S)-2-Амино-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-N-метилпропанамид

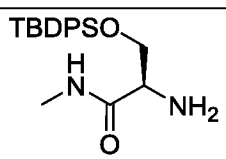


[00309] Стадия 1: К раствору N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(трет-бутилдифенилсилил)-L-серина (200 мг, 0,45 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HATU (188 мг, 0,495 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной

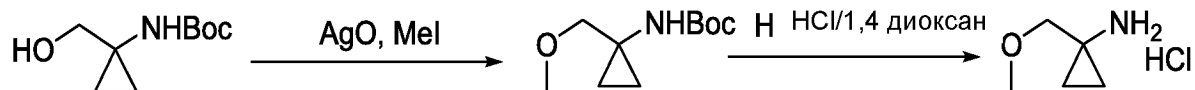
температуре в течение 30 мин. Добавляли гидрохлорид метанамина (36 мг, 0,54 ммоль) и DIPEA (233 мг, 1,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью преп. ТСХ (элюент: DCM/MeOH = 20/1), чтобы получить *трет*-бутил (S)-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (195 мг, 95 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 457.2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) & 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 4H), 7.47 - 7.40 (m, 6H), 6.68 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 2.6 (d, J=4.4 Гц, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).

10 [00310] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил (S)-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (125 мг, 0.274 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., и затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (S)-2-амино-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-N-метилпропанамид (100 мг, 100 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 357.3 [M+H]^+$.

20 [00311] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общей методикой, изложенной для (S)-2-амино-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-N-метилпропанамид с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	ЖХМС
	357.3 $[M+H]^+$

1-(Метоксиметил)циклопропанамин

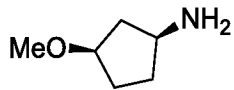
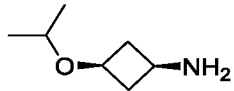
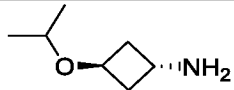


25 [00312] Стадия 1: Смесь *трет*-бутил (1-(гидроксиметил)циклопропил)карбамата (500 мг, 2.67 ммоль), AgO (1,24 г, 5,34 ммоль), MeI (759 мг, 5,34 ммоль) и DCE (2 мл) нагревали при 60 °C в течение ночи, в запечатанной колбе. Затем растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали

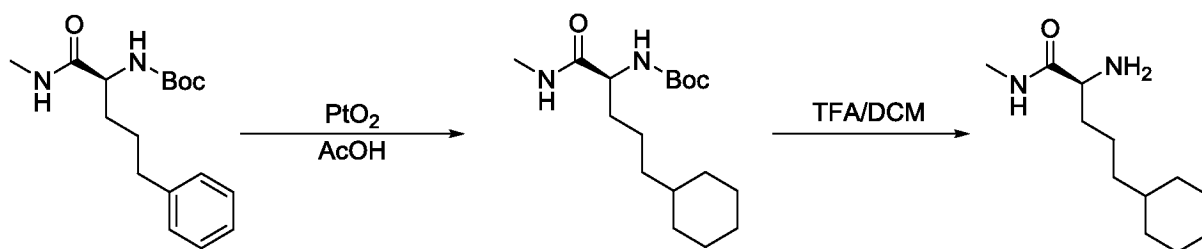
посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = 20:1), чтобы получить *трет*-бутил (1-(метоксиметил)циклопропил)карбамат (200 мг, 37 %) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ, 5.04 (1H, s), 3.38 (2H, s), 3.36 (3H, s), 1.43 (9H, s), 0.81 (2H, d, *J*=4.8 Гц), 0.75 (2H, d, *J*=5.0 Гц).

[00313] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил (1-(метоксиметил)циклопропил)карбамата (100 мг, 0,50 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 M, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный гидрохлорид 1-(метоксиметил)циклопропанамин (68 мг, 100 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС *m/z* = 102.1 [M+H]⁺.

[00314] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общей методикой, изложенной для 1-(метоксиметил)циклопропанамин с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	ЖХМС
	116.2 [M+H] ⁺
	130.2 [M+H] ⁺
	130.2 [M+H] ⁺

(S)-2-Амино-5-циклогексил-N-метилпентанамид

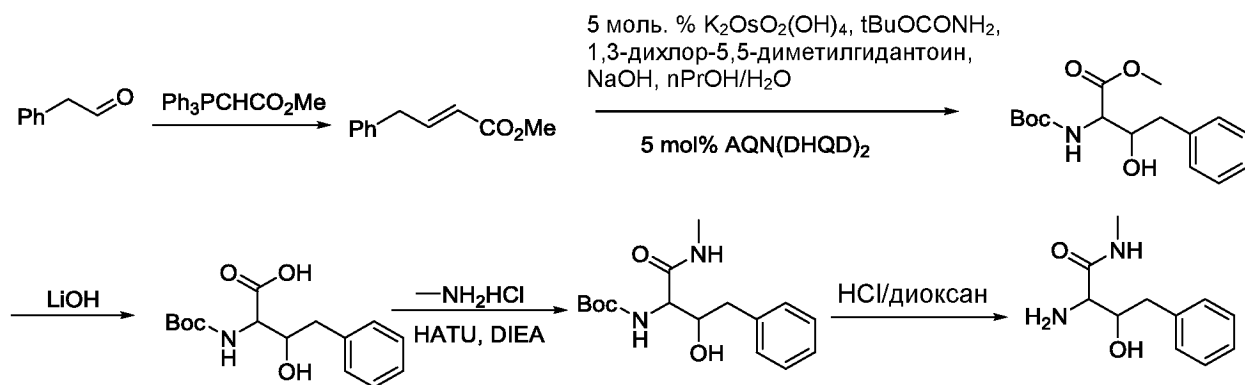


[00315] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (S)-(1-(метиламино)-1-оксо-5-фенилпентан-2-ил)карбамата (350 мг, 1,14 ммоль) в AcOH (8 мл) добавляли PtO₂ (50 мг). Реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение ночи в сосуде под давлением до 4 атм. H₂. Катализатор удаляли фильтрованием через целит, фильтрат концентрировали, чтобы получить неочищенный *трет*-бутил (S)-(5-

циклогексил-1-(метиламино)-1-оксопентан-2-ил)карбамат (357 мг, 100 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 313.2 [M+H]^+$.

5 [00316] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил (S)-(5-циклогексил-1-(метиламино)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (70 мг, 0.224 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный (S)-2-амино-5-циклогексил-N-метилпентанамид (48 мг, 100 %). ЖХМС $m/z = 213.2 [M+H]^+$.

(2S,3R)-2-Амино-3-гидрокси-N-метил-4-фенилбутанамид



10

[00317] Стадия 1: К раствору 2-фенилацетальдегида (3,0 г, 24,97 ммоль) в толуоле (20 мл) при 25 °С добавляли Ph₃PCHCO₂Me (9,18 мг, 27,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = 20:1), чтобы получить метил (E)-4-фенилбут-2-еноат (2,77 г, 62 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z = 177,1 [M+H]^+$.

15

20 [00318] Стадия 2: К раствору *t*-BuOCONH₂ (1.99 г, 17,02 ммоль) в *n*-PrOH/H₂O (5 мл/10 мл) при комнатной температуре добавляли NaOH (0,68 г, 17,02 ммоль), 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (2,24 г, 11,35 ммоль), AQN(DHQD)₂ (243 мг, 0,283 ммоль) и K₂OsO₂(OH)₄ (104 мг, 0,283 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (150 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = 5:1),

25

чтобы получить метил (2S,3R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-4-фенилбутаноат (470 мг, 26 %) в виде желтоватого масла. ЖХМС $m/z = 310.1$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 5.51 - 5.33 (m, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 9H).

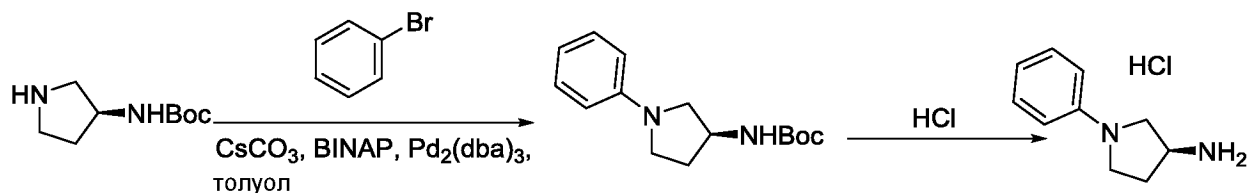
[00319] Стадия 3: К раствору метил (2S,3R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-4-фенилбутаноата (0,1 г, 0,323 ммоль) в смеси ТГФ и воды (2 мл/1 мл) добавляли LiOH (0,024 г, 0,969 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем разбавляли с водой (10 мл) и экстрагировали посредством простого эфира (20 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1M HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, чтобы получить (2S,3R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-4-фенилбутановую кислоту (90 мг, 94 %) в виде твердого вещества белого цвета который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 296.1$ $[M+H]^+$.

[00320] Стадия 4: К раствору (2S,3R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-4-фенилбутановой кислоты (90 мг, 0,304 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NATU (174 мг, 0,457 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метиламина гидрохлорид (31 мг, 0,457 ммоль) и DIPEA (158 мг, 1,22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Смесь разбавляли с водой (20 мл), экстрагировали посредством DCM (50 мл \times 3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM:MeOH = 30:1), чтобы получить *трет*-бутил ((2S,3R)-3-гидрокси-1-(метиламино)-1-оксо-4-фенилбутан-2-ил)карбамат (65 мг, 69 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 309.1$ $[M+H]^+$.

[00321] Стадия 5: К раствору *трет*-бутил ((2S,3R)-3-гидрокси-1-(метиламино)-1-оксо-4-фенилбутан-2-ил)карбамата (65 мг, 0,210 ммоль) в 1,4-диоксан (1 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 M, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный (2S,3R)-2-амино-3-гидрокси-

N-метил-4-фенилбутанамид (60 мг, 100 %), который использовали без очистки. ЖХМС $m/z = 209.1 [M+H]^+$.

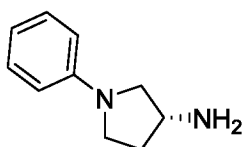
(S)-1-Фенилпирролидин-3-амин HCl



5 [00322] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (S)-пирролидин-3-илкарбамат (300 мг, 1.61 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли бромбензил (316.2 мг, 2,01 ммоль), Cs₂CO₃ (787,3 мг, 2,42 ммоль), BINAP (160,5 мг, 0,26 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (118,0 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °C в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали
10 посредством EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (элюент: петр. эфир:EtOAc = 3:1), чтобы получить (S)-1-фенилпирролидин-3-амин (200 мг, 47 %) в виде твердого
15 вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 263.3 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 6.58 (t, *J* = 7.4, 1.0 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Гц, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.01 (q, *J* = 9.6, 5.2 Гц, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

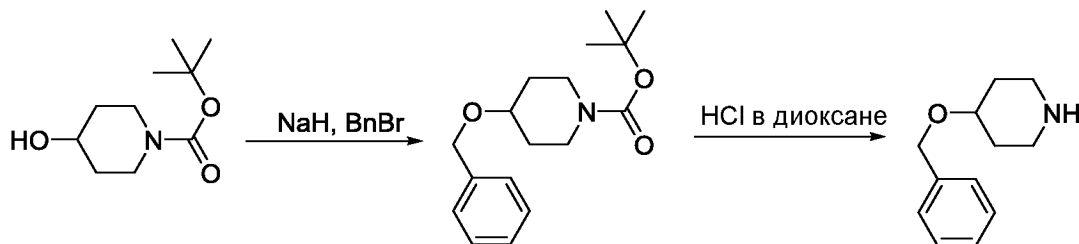
[00323] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил (S)-(1-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный (S)-1-фенилпирролидин-3-амин (62 мг, 100 %) в виде твердого вещества белого
20 цвета. ЖХМС $m/z = 163.3 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.45 (s, 3H), 7.19 (dd, 2H), 6.65 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H).

(R)-1-Фенилпирролидин-3-амин HCl



[00324] (R)-1-Фенилпирролидин-3-амин синтезировали в соответствии с методикой, изложенной для (S)-1-фенилпирролидин-3-амина с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов. ЖХМС $m/z = 163.2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.46 (s, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.65 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H).

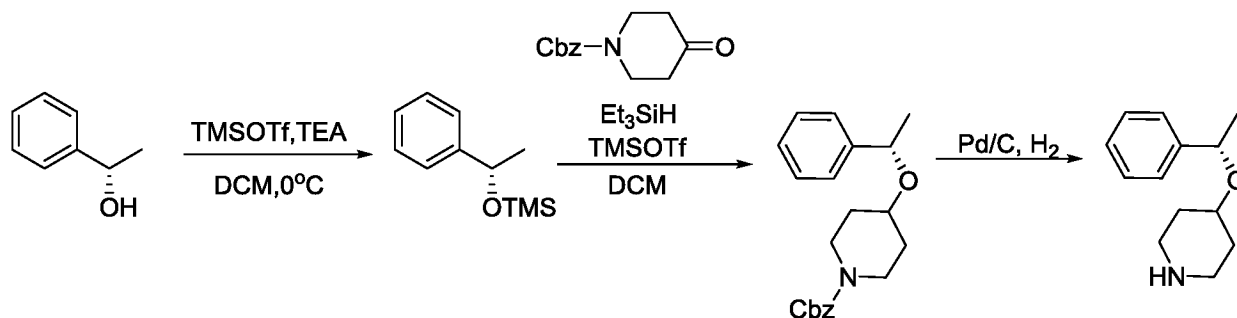
4-(Бензилокси)пиперидин



[00325] Стадия 1: К раствору *tert*-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С добавляли бензилбромид (547 мг, 3,2 ммоль) и 60 % гидрида натрия (120 мг, 3,0 ммоль). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 % MeOH/DCM), чтобы получить *tert*-бутил 4-(бензилокси)пиперидин-1-карбоксилат (633 мг, 85 %) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.37 - 7.23 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 11H).

[00326] Стадия 2: Раствор *tert*-бутил-4-(бензилокси)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,34 ммоль) в HCl (4 М в диоксане, 2 мл) перемешивали в течение 1 часа. Растворитель удаляли, чтобы получить 4-(бензилокси)пиперидин (21 мг, 33%). ЖХМС $m/z = 192.1$ $[M+H]^+$.

(S)-4-(1-Фенилэтоксипиперидин

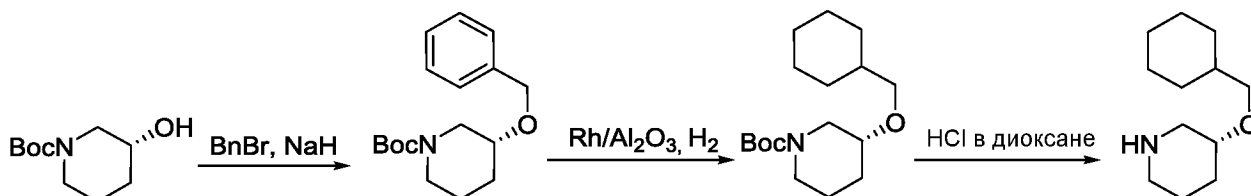


[00327] Стадия 1: TMSOTf (9,1 г, 40.9 ммоль) добавляли по каплям к раствору (S)-1-фенилэтан-1-ола (2,0 г, 16,4 ммоль) и TEA (8,3 г, 81,8 ммоль) в DCM (20,0 мл) при 0 °С. Полученному раствору давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов. Затем добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические слои промывали с водой и рассолом, и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10 % EtOAc/PE), чтобы получить (S)-триметил(1-фенилэтокси)силан (2,4 г, 75 %) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.52 - 7.00 (m, 5H), 4.95 - 4.80 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H), 0.06 (s, 9H).

[00328] Стадия 2: К раствору (S)-триметил(1-фенилэтокси)силана (150 мг, 0,77 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляли бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (180 мг, 0,77 ммоль), триэтилсилан (99 мг, 0,85 ммоль) и TMSOTf (86 мг, 0,39 ммоль) при -78 °С. Полученный раствор затем нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством 1М Н₃РO₄, добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью преп. HPLC, чтобы получить (S)-4-(1-фенилэтокси)пиперидин-1-карбоксилат (34 мг, 13 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС *m/z* = 340.1[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.38 - 7.20 (m, 10H), 5.09 (s, 2H), 4.64 (q, *J* = 6.4 Гц, 1H), 3.88 - 3.66 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.25 - 3.01 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H).

[00329] Стадия 3: К раствору (S)-4-(1-фенилэтокси)пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0.09 ммоль) в MeOH (2.0 мл) добавляли Pd/C (10 %, 15 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере Н₂ при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением, чтобы получить (S)-4-(1-фенилэтокси)пиперидин (18 мг, колич.). ЖХМС *m/z* = 206.2 [M+H]⁺.

30 **(R)-3-(Циклогексилметокси)пиперидин**

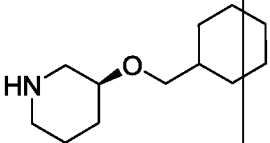
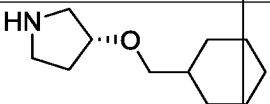


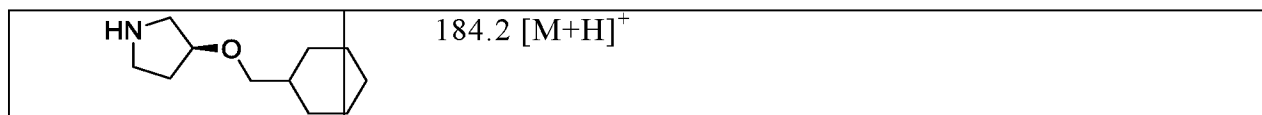
[00330] Стадия 1: К раствору (R)-*трет*-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,99 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN (79 мг, 1,99 ммоль) при 0 °C, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли бензилбромид (153 мг, 0,89 ммоль), и реакционной смеси давали нагреться до 5 комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические 10 слои промывали водой, рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc/PE), чтобы получить (R)-*трет*-бутил 3-(бензилокси)пиперидин-1-карбоксилат (240 мг, 83 %) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.38 - 7.25 (m, 5H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 3.37 - 3.06 (m, 4H), 1.82 - 1.36 (m, 14H).

[00331] Стадия 2: К раствору (R)-*трет*-бутил 3-(бензилокси)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0.51 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли Rh (5 % на Al₂O₃, 15 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи. Смесь фильтровали, 15 и фильтрат концентрировали в вакууме, чтобы получить (R)-*трет*-бутил 3-(бензилокси)пиперидин-1-карбоксилат (144 мг, 94 %) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.22 (m, 3H), 3.18 - 2.80 (m, 2H), 1.96 - 1.58 (m, 8H), 1.55 - 1.33 (m, 13H), 1.32 - 1.09 (m, 3H).

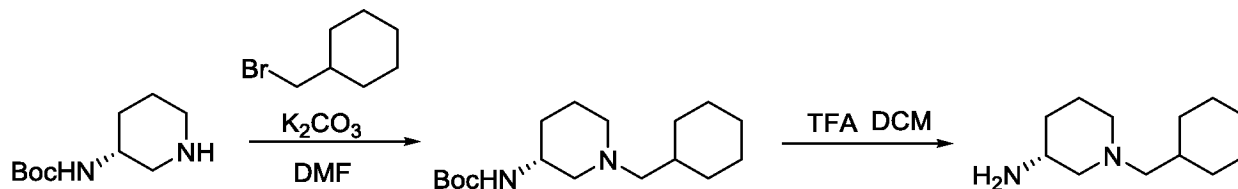
[00332] Стадия 3: К раствору (R)-*трет*-бутил-3-(бензилокси)пиперидин-1-карбоксилата (144 мг, 0,48 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель затем удаляли в вакууме, чтобы получить (R)-3-(циклогексилметокси)пиперидин (112 мг, колич.) в виде твердого вещества 25 белого цвета. ЖХМС *m/z* = 198.2 [M+H]⁺.

[00333] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с методикой, изложенной для (R)-3-(циклогексилметокси)пиперидина с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	ЖХМС
	198.2 [M+H] ⁺
	184.2 [M+H] ⁺



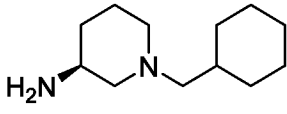
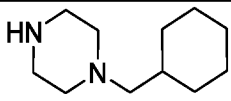
(R)-1-(Циклогексилметил)пиперидин-3-амин



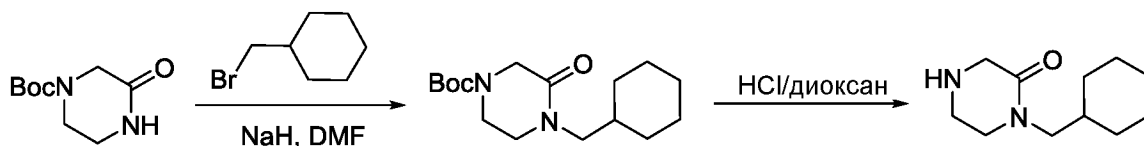
5 [00334] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамата (500 мг, 2,50 ммоль) в DMF (10.0 мл) добавляли (бромметил)циклогексан (451 мг, 2,56 ммоль) и K₂CO₃ (690 мг, 5,00 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50 °С в течение 4 ч. Добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и
10 сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc/PE), чтобы получить *трет*-бутил (R)-(1-(циклогексилметил)пиперидин-3-ил)карбамат (520 мг, 71 %) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 3.64 - 3.45 (m, 1H), 2.87 - 2.52 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.51 (m, 11H), 1.47 - 1.41 (m, 9H), 1.33 -
15 1.17 (m, 4H), 0.96 - 0.83 (m, 2H).

 [00335] Стадия 2: Раствор *трет*-бутил (R)-(1-(циклогексилметил)пиперидин-3-ил)карбамат (35 мг, 0.12 ммоль) в HCl (4M в диоксане, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли, чтобы получить (R)-1-(циклогексилметил)пиперидин-3-амин (42 мг, колич.) в виде бесцветного масла.
20

[00336] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с методикой, изложенной для (R)-1-(циклогексилметил)пиперидин-3-амина с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	ЖХМС
	ЖХМС не записана
	283.1 [M+H] ⁺

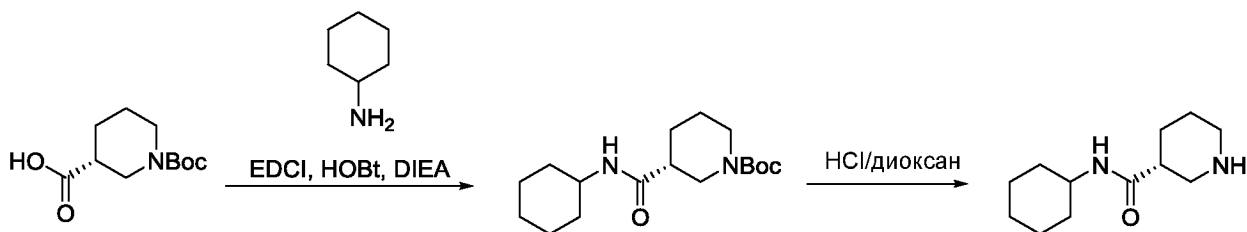
1-(Циклогексилметил)пиперазин-2-он



[00337] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2,5 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (150 мг, 3,75 ммоль) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 мин., добавляли (бромметил)циклогексан (528 мг, 3,0 ммоль) и раствор нагревали при 40 °С в течение 3 ч. Добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли, чтобы получить *трет*-бутил 4-(циклогексилметил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (340 мг, 46 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 297.4$ [M+H]⁺.

[00338] Стадия 2: Раствор *трет*-бутил 4-(циклогексилметил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 1.1 ммоль) в HCl (4M в диоксане, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли, чтобы получить 1-(циклогексилметил)пиперазин-2-он (66 мг, колич.).

(R)-N-Циклогексилпиперидин-3-карбоксамид

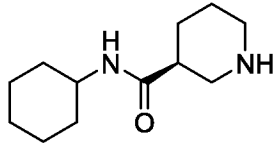
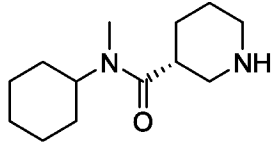
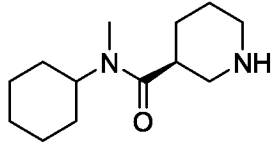


[00339] Стадия 1: К раствору (R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0.44 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли циклогексиламин (43 мг, 0,44 ммоль), EDCI (88 мг, 0,66 ммоль), HOBT (125 мг, 0,66 ммоль) и DIPEA (169 мг, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5 % MeOH/DCM), чтобы получить *трет*-бутил (R)-3-

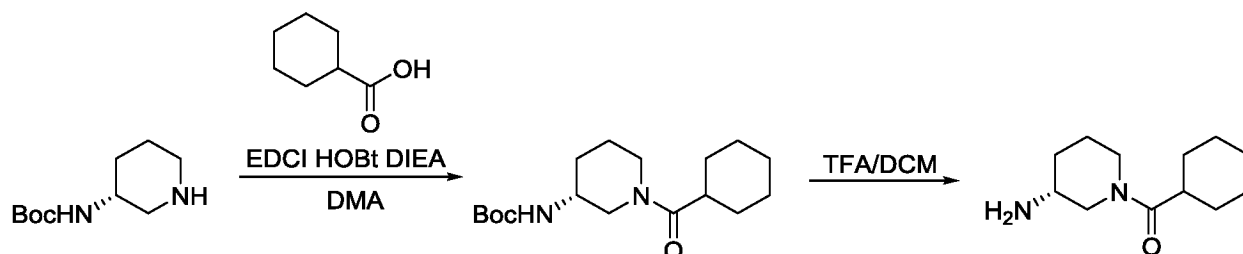
(циклогексилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (113 мг, 84 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 311.4 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.94 - 3.08 (m, 4H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.10 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.23 (m, 3H), 1.21 - 1.02 (m, 3H).

5 [00340] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил (R)-3-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,35 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли, чтобы
10 получить (R)-N-циклогексилпиперидин-3-карбоксаимид (90 мг, колич.) ЖХМС $m/z = 211.3 [M+H]^+$.

[00341] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общей методикой, изложенной для (R)-N-циклогексилпиперидин-3-карбоксаимид с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	ЖХМС
	211.1 $[M+H]^+$
	225.4 $[M+H]^+$
	225.1 $[M+H]^+$

15 (R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(циклогексил)метанон

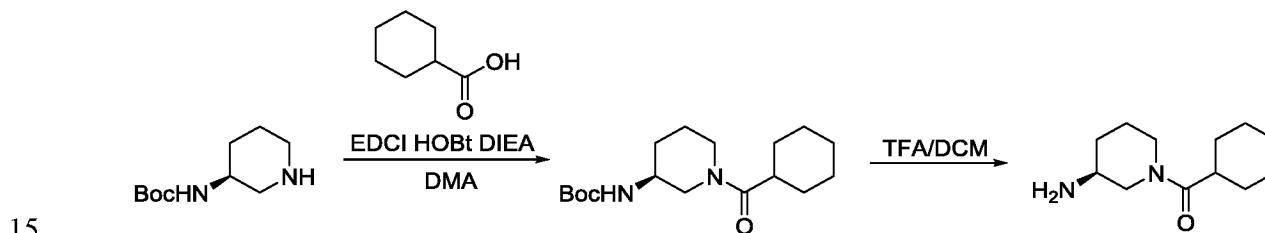


[00342] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамата (300 мг, 1,50 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли циклогексанкарбоновую кислоту (230 мг, 1,8 ммоль), EDCI (432 мг, 2,3 ммоль), HOBT (304 мг, 2,3 ммоль) и DIPEA

(774 мг, 6,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50 % EtOAc/PE), чтобы получить *трет*-бутил (R)-(1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (338 мг, 76 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 311.2$ [M+H]⁺.

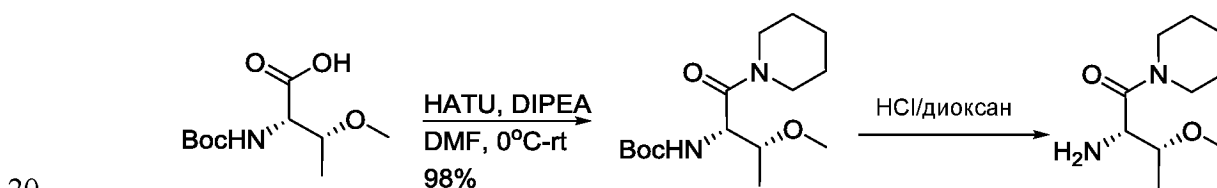
[00343] Стадия 2: Раствор *трет*-бутил (R)-(1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (34 мг, 0.11 ммоль) в HCl (4M в диоксан, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли, чтобы получить (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(циклогексил)метанон (41 мг, колич.) в виде масла светло-желтого цвета.

(S)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(циклогексил)метанон



[00344] (S)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(циклогексил)метанон синтезировали по методике, аналогичной описанной для получения (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(циклогексил)метанона. ЖХМС $m/z = 211.2$ [M+H]⁺.

(2S,3R)-2-Амино-3-метокси-1-(пиперидин-1-ил)бутан-1-он



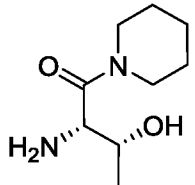
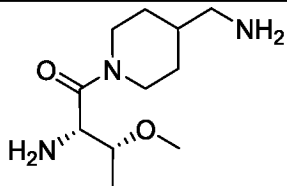
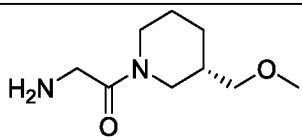
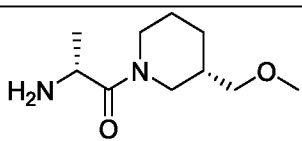
[00345] Стадия 1: К раствору (2S,3R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксибутановой кислоты (500 мг, 2.15 ммоль), пиперидина (200 мг, 2.36 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (832 мг, 6,45 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли HATU (980 мг, 2,58 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (10 мл x2). Объединенные органические слои

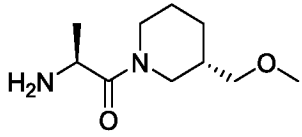
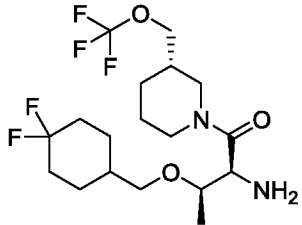
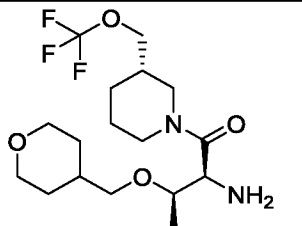
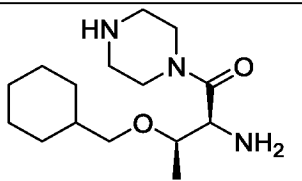
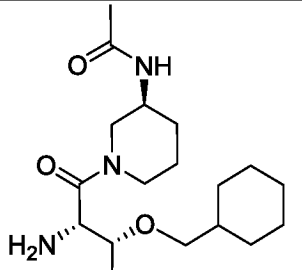
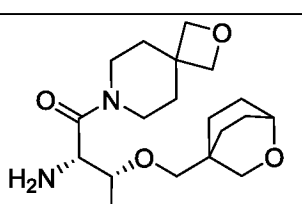
промывали рассолом (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 20 % этилацетата в градиенте гексана, чтобы получить *трет*-бутил ((2*S*,3*R*)-3-метокси-1-оксо-1-(пиперидин-1-ил)бутан-2-ил)карбамат (650 мг, выход 98 %) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6.51 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 5H), 3.23 (s, 3H), 1.36-1.60 (m, 16H), 1.02 (d, *J* = 6.2 Гц, 3H).

[00346] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил ((2*S*,3*R*)-3-метокси-1-оксо-1-(пиперидин-1-ил)бутан-2-ил)карбамата (650 мг, 2,17 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор хлорида водорода в диоксане (4,0 М, 6 мл); полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

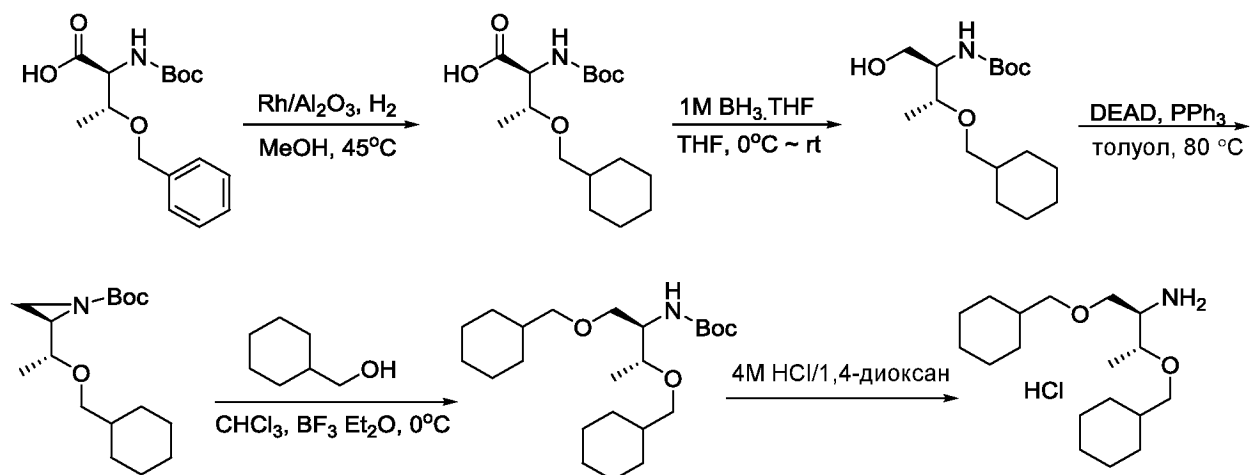
Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, чтобы получить (2*S*,3*R*)-2-амино-3-метокси-1-(пиперидин-1-ил)бутан-1-она (495 мг, 95 % выход) в виде масла светло-желтого цвета.

[00347] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общей методикой, изложенной для (2*S*,3*R*)-2-амино-3-метокси-1-(пиперидин-1-ил)бутан-1-она с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	Характеристика
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана // ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 4.64-4.67 (m, 2H), 4.04-4.08 (m, 1H), 3.65-3.66 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.00-3.05 (m, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.09-1.23 (m, 5H).
	ЖХМС: m/z 287.1 [M+H] ⁺ // ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 5.55 (s, 1H), 4.20-4.42 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 2H), 3.62 (q, <i>J</i> = 6.4Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.16-3.27 (m, 2H), 2.55-3.02 (m, 2H), 1.65-1.86 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.30-1.33 (m, 1H).
	ЖХМС не записана // ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 5.70 (t, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 4.58-4.70 (m, 1H), 4.26-4.41 (m, 1H), 3.74-3.88 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.86-3.06 (m, 1H), 2.53-2.83 (m, 1H), 1.68-1.87 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.34-1.38

	(m, 1H), 1.29 (t, $J = 6.0$ Гц, 4H).
	ЖХМС не записана // ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.59-5.60 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 3.71-3.85 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 2H) 3.05-3.11 (m, 0.5H), 2.84-2.90 (m, 0.5H), 2.57-2.72 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.44-1.48 (m, 11H), 1.28-1.30 (m, 4H).
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	353.1[M+H] ⁺

(2R,3R)-1,3-бис(циклогексилметокси)бутан-2-амин гидрохлорид



[00348] Стадия 1: Смесь *O*-бензил-*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-треонина (4,4 г, 14,2 ммоль) и Rh/Al₂O₃ (880 мг, 20 %) в метаноле (50 мл) перемешивали при 45°C в атмосфере водорода (водородный баллон) в течение 5
 10
 15
 20
 25
 ночи. Катализатор удаляли фильтрованием и промывали метанолом (20 мл x2). Объединенные фильтраты концентрировали под сниженным давлением, чтобы получить *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(циклогексилметил)-*L*-треонин (4,6 г, 100 % выход) в виде бесцветного масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: *m/z* 316.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.31-4.39 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 1.52-1.74 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.10-1.29 (m, 7H), 0.83-0.96 (m, 2H).

[00349] Стадия 2: К раствору *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*O*-(циклогексилметил)-*L*-треонина (4.9 г, 15.5 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) по каплям добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (1М, 31,1 мл) при 0°C. 15
 20
 25
 Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом при 0 °C, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 15-25 % этилацетат/гексан, чтобы получить *трет*-бутил ((2*R*,3*R*)-3-(циклогексилметокси)-1-гидроксибутан-2-ил)карбамат (1,0 г, 22 % выход) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: (ES⁺): *m/z* 302.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.00-5.15 (m, 1H), 3.55-3.80 (m, 4H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.12-1.29 (m, 7H), 0.85-0.99 (m, 2H).

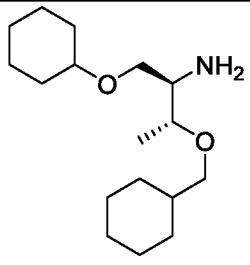
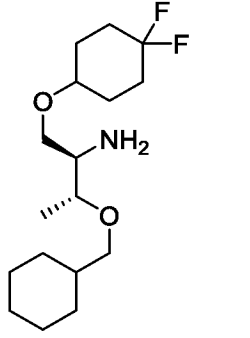
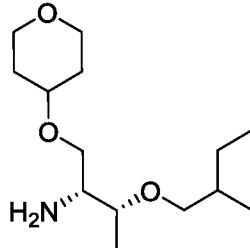
[00350] Стадия 3: К раствору *трет*-бутил ((2*R*,3*R*)-3-(циклогексилметокси)-1-гидроксибутан-2-ила) (4,0 г, 13,3 ммоль) в безводном

толуоле (50 мл) добавляли трифенилфосфин (5,2 г, 19,9 ммоль) при комнатной температуре; с последующим добавлением диэтил-азодикарбоксилата (3,1 мл, 19,9 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 10-33 % этилацетат/гексан, чтобы получить *трет*-бутил (R)-2-((R)-1-(циклогексилметокси)этил)азиридин-1-карбоксилат (1.8 г, 48 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: m/z 284.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.54-3.60 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.24 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 1.93 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 1.63-1.83 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.12-1.32 (m, 7H), 0.86-0.98 (m, 2H).

[00351] Стадия 4: К смеси *трет*-бутил (R)-2-((R)-1-(циклогексилметокси)этил)азиридин-1-карбоксилата (400 мг, 1.4 ммоль) и циклогексилметанола (209,5 мг, 1.8 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли эфират трифторида бора (10,0 мг, 0.07 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия при 0 °С и экстрагировали посредством дихлорметана (10 мл x3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиент 3 % этилацетат/гексан, чтобы получить *трет*-бутил ((2R,3R)-1,3-бис(циклогексилметокси)бутан-2-ил)карбамат (360 мг, выход 64 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.78 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 3.60-3.73 (m, 2H), 3.38 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 10H), 1.50-1.53 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.15-1.26 (m, 7H), 1.12 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.85-0.97 (m, 4H).

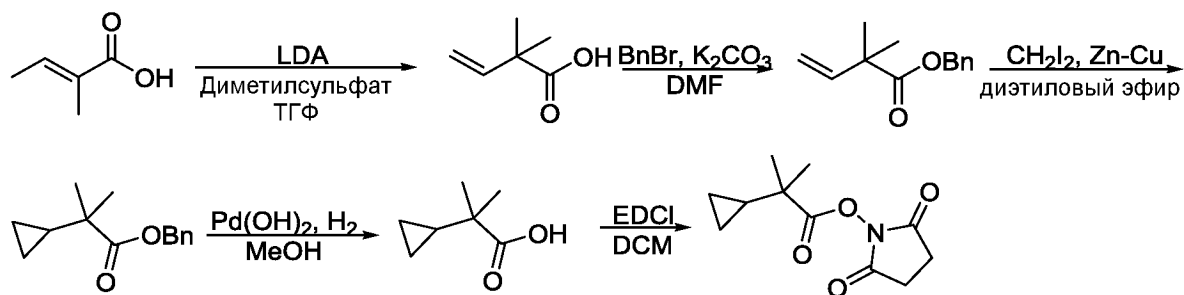
[00352] Стадия 5: Смесь *трет*-бутил ((2R,3R)-1,3-бис(циклогексилметокси)бутан-2-ил)карбамата (68 мг, 0,17 ммоль) и хлорида водорода в 1,4-диоксане (4M, 1 мл) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли под сниженным давлением, чтобы получить неочищенный гидрохлорид ((2R,3R)-1,3-бис(циклогексилметокси)бутан-2-амин (неочищенный 75 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 298.4 [M+H]⁺.

[00353] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с общей методикой, изложенной для гидрохлорида (2R,3R)-1,3-бис(циклогексилметокси)бутан-2-амина с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	ЖХМС
	ЖХМС не записана
	320.4
	ЖХМС не записана

5

2,5-Диоксопирролидин-1-ил 2-циклопропил-2-метилпропаноат



10

[00354] Стадия 1: К раствору LDA (2 М, 55 мл, 109.87 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) при -70 °С медленно по каплям добавляли раствор (Е)-2-метилбут-2-еновой кислоты (5,000 г, 49,94 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл),

и полученную смесь оставляли перемешивать при 0 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь снова охлаждали до -70 °С, с последующим добавлением по каплям раствора диметилсульфата (6,30 г, 49,94 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл). Полученную смесь перемешивали при -70 °С в течение 1 ч., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и промывали диэтиловым эфиром (100 мл ×3), чтобы удалить некоторую примесь. Водный слой подкисляли посредством соляной кислоты (3,0 М) при 0 °С, и экстрагировали посредством этилацетата (100 мл ×3). Объединенный органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 50 % этилацетата в градиенте гексана, чтобы получить 2,2-диметилбут-3-еновую кислоту (3,500 г, 61 %) в виде бесцветного масла.

15 [00355] Стадия 2: К перемешанному раствору 2,2-диметилбут-3-еновой кислоты (2,200 г, 19,27 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (30 мл) в атмосфере N₂ при комнатной температуре добавляли карбонат калия (5,300 г, 38,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, с последующим добавлением бензилбромида (3,600 г, 21,20 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (50 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 100 % градиента гексана, чтобы получить бензил 2,2-диметилбут-3-еноат (1.200 г, 31 %) в виде бесцветного масла. MS [MH]⁺ 205.0

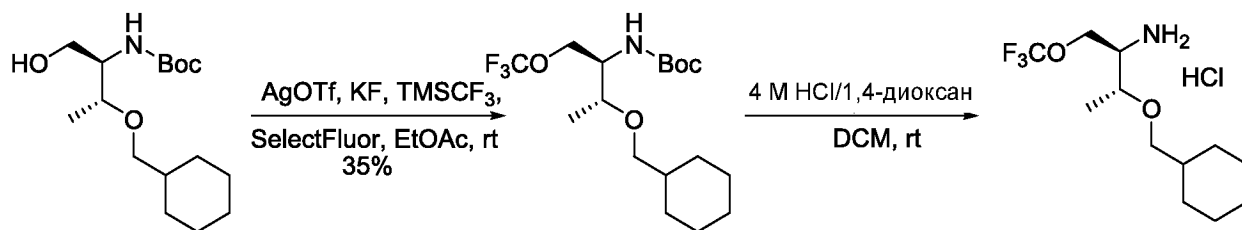
25 [00356] Стадия 3: К суспензии сплава Zn-Cu (3 г) в диэтиловом эфире (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли диодметан (6 300 г, 23,50 ммоль), с последующим добавлением 2,2-диметилбут-3-еноата (1.200 г, 5,87 ммоль). Полученную смесь нагревали в запечатанной колбе при 60 °С в течение 16 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и разбавляли с этилацетатом (100 мл). Твердое вещество удаляли фильтрацией, и осадок на фильтре промывали этилацетатом (20 мл × 2).

Объединенные фильтраты промывали водой (125 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 1 % этилацетата в градиенте гексана, чтобы получить бензил 2-циклопропил-2-метилпропаноат (0,950 г, 74 %) в виде бесцветного масла. MS [MH]⁺ 219.0

[00357] Стадия 4: К раствору бензил-2-циклопропил-2-метилпропаноата (950 мг, 4,36 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли Pd(OH)₂-C (100 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водород при комнатной температуре в течение ночи. Pd(OH)₂-C удаляли фильтрацией и промывали этанолом (10 мл x 2). Объединенные фильтраты концентрировали под сниженным давлением, чтобы получить 2-циклопропил-2-метилпропановую кислоту (0,540 г, 97 %) в виде бесцветного масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[00358] Стадия 5: К раствору 2-циклопропил-2-метилпропановой кислоты (0,540 г, 4.21 ммоль) и 1-гидроксипирролидин-2,5-диона (0.582 г, 5,06 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °C добавляли N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (0,969 г, 5,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем выливали в воду (30 мл) и экстрагировали посредством дихлорметана (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 10 % этилацетата в градиенте гексана, чтобы получить 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-циклопропил-2-метилпропаноат (730 мг, выход 77 %) в виде бесцветного масла.

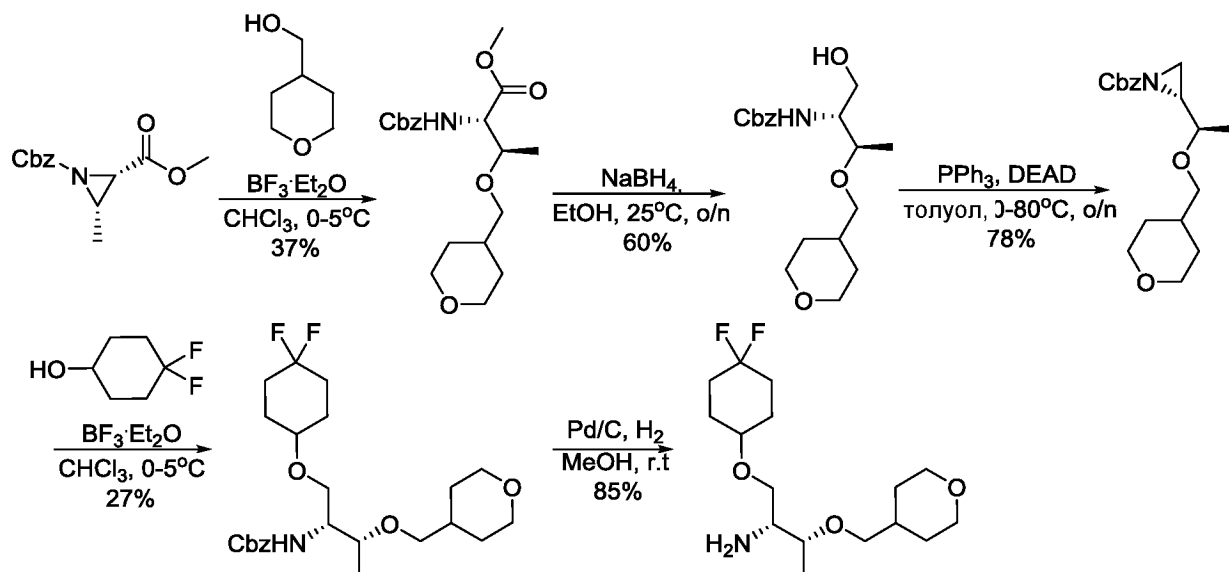
(2R,3R)-3-(Циклогексилметокси)-1-(трифторметокси)бутан-2-амин



[00359] Стадия 1: К смеси *трет*-бутил ((2R,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-гидроксипутан-2-ил)карбамата (540 мг, 1,79 ммоль), трифторметансульфоната серебра (921,2 мг, 3,59 ммоль), фторида калия (312,0 мг, 5,37 ммоль), и selectfluor (951.3 мг, 2.69 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2-фторпирдин (348.6 мг, 3.59 ммоль) и (трифторметил)триметилсилан (510,5 мг, 3,59 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Смесь фильтровали через небольшую прокладку и осадок на фильтре промывали этилацетатом (8 мл x 2). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 3,3 % этилацетат/гексан, чтобы получить *трет*-бутил ((2R,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил)карбамат (233 мг, 35 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: m/z 370.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4.80 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 3.89-3.99 (m, 2H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.10-1.26 (m, 7H), 0.89-0.98 (m, 2H).

[00360] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил ((2R,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил)карбамата (100 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли хлорид водорода в 1,4-диоксане (4,0 М, 2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного (2R,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(трифторметокси)бутан-2-амина.

25 **(2R,3R)-1-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-амин**



[00361] Стадия 1: К раствору (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (500 мг, 4.304 ммоль) и 1-бензил 2-метил (2S,3S)-3-метилазиридин-1,2-дикарбоксилата (1,07 г, 4.304 ммоль) в хлороформе (5 мл) при 0 °С по каплям добавляли эфират трифторида бора (611 мг, 4,3 ммоль); полученную смесь перемешивали при 0°С в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, чтобы получить неочищенный остаток, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 25 % этилацетата в градиенте дихлорметана, чтобы получить (2S,3R)-метил 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутаноат ((585 мг, 37 % выход) в виде масла желтого цвета. ЖХМС: m/z 366.4[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.31-7.38 (m, 5H), 5.42 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.33-4.36 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.31-3.39 (m, 3H), 3.04-3.08 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.22-1.24 (m, 1H), 1.20 (d, J = 3.2 Гц, 3H).

[00362] Стадия 2: К раствору (2S,3R)-метил 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутаноата (250 мг, 0,684 ммоль) в этаноле (3 мл) при 0 °С добавляли боргидрид натрия (78 мг, 2,052 ммоль); полученную смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (6 мл) и экстрагировали посредством дихлорметана (8 мл x4). Объединенные органические слои промывали рассолом (8 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить неочищенный остаток, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием

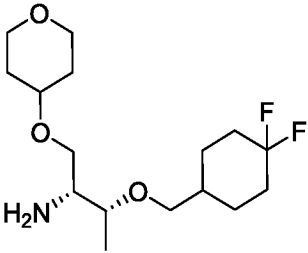
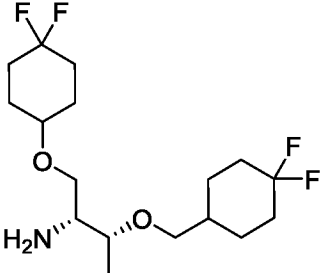
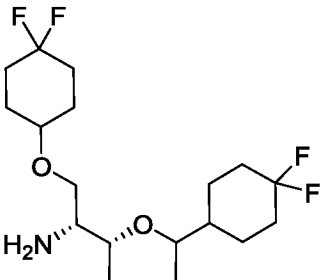
градиента 50 % этилацетат в дихлорметане, чтобы получить бензил ((2R,3R)-1-гидрокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-ил)карбамат (150 мг, выход 65 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС: m/z 338.5[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.33-7.38 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.69-3.77 (m, 4H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.14 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.47 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 3.0$ Гц, 3H).

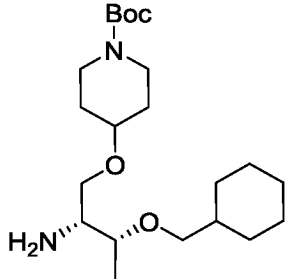
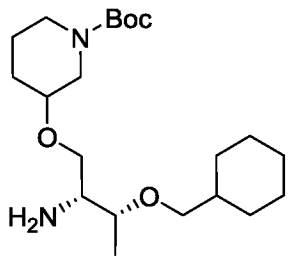
[00363] Стадия 3: К раствору бензил ((2R,3R)-1-гидрокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-ил)карбамата (150 мг, 0,445 ммоль) и трифенилфосфина (163 мг, 0,622 ммоль) в толуоле (2 мл) при 0 °С по каплям добавляли диэтил-азодикарбоксилат (108 мг, 0,622 ммоль); полученную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере азота в течение ночи. Смесь концентрировали, чтобы получить неочищенный остаток, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 10 % этилацетата в дихлорметане, чтобы получить (R)-бензил 2-((R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)этил)азиридин-1-карбоксилат (130 мг, выход 78 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС: m/z 320.2[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.31-7.35 (m, 5H), 5.09-5.17 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.29-3.38 (m, 3H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 3.4$ Гц, 1H), 2.02 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.28-1.33 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 3.2$ Гц, 3H).

[00364] Стадия 4: К раствору (R)-бензил 2-((R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)этил)азиридин-1-карбоксилата (130 мг, 0,407 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанола (56 мг, 0,407 ммоль) в хлороформе (2 мл) по каплям добавляли эфират трифторида бора (29 мг, 0,204 ммоль) при 0 °С; полученную смесь перемешивали при 0 °С в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, чтобы получить неочищенный остаток, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 17 % этилацетата в дихлорметане, чтобы получить бензил ((2R,3R)-1-((4,4-дифторциклогексил)окси)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-ил)карбамат (50 мг, 27 % выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.32-7.37 (m, 5H), 5.10 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 7H), 3.11 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 6H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 3H), 1.16 (d, $J = 3.0$ Гц, 3H).

[00365] Стадия 5: К раствору бензил ((2R,3R)-1-((4,4-дифторциклогексил)окси)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-ил)карбамата (50 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на угле (10 %, 5 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (водородный баллон) в течение 2 часов. Палладий на угле удаляли фильтрованием и промывали метанолом (10 мл x2); объединенный органический раствор концентрировали под сниженным давлением, чтобы получить (2R,3R)-1-((4,4-дифторциклогексил)окси)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-амин (30 мг неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.95-3.98 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 7H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 2H), 1.70-1.91 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Гц, 1H), 1.14 (d, *J* = 3.0 Гц, 3H).

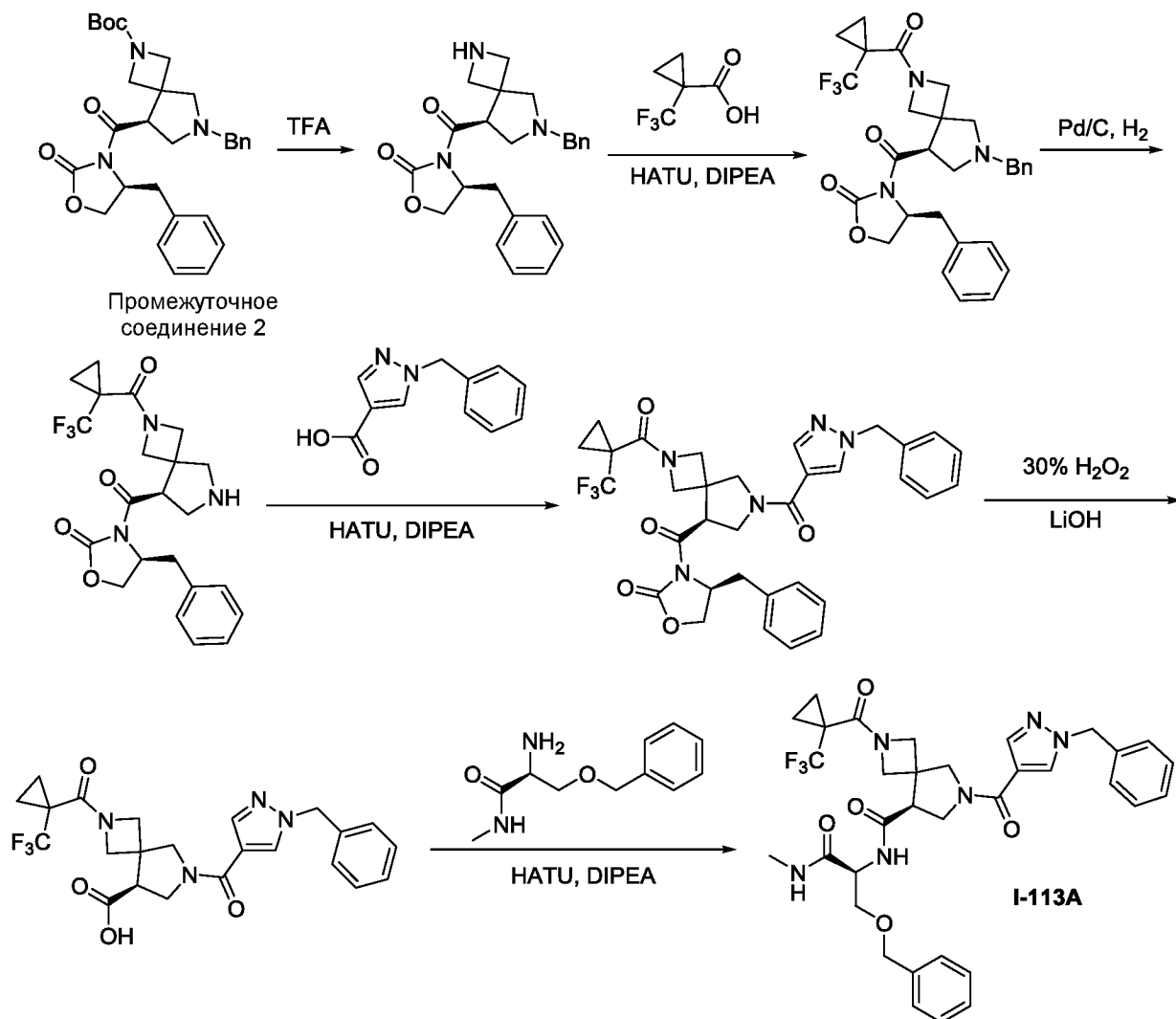
[00366] Приведенные ниже соединения синтезировали в соответствии с методикой, изложенной для (2R,3R)-1-((4,4-дифторциклогексил)окси)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-амина с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов.

Соединение	Характеристика
	ЖХМС не записана
	ЖХМС не записана
	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 3.41-3.49 (m, 3H), 3.29-3.38 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 4H), 1.60-1.88 (m, 10H), 1.33-1.47 (m, 3H), 1.10-1.15 (m, 6H).

	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 3.69-3.80 (m, 5H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 2H), 1.84-1.85 (m, 3H), 1.65-1.76 (m, 7H), 1.45 (s, 9H), 1.13-1.24 (m, 5H), 0.86-0.94 (m, 3H).
	ЖХМС : m/z 385.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2: Синтез примерных соединений

Способ 1А. На примере синтеза I-113А:



[00367] Стадия 1: К раствору промежуточного соединения **2** (0,4 г, 0,79 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (320 мг, 100 %), который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 406.1 [M+H]^+$.

[00368] Стадия 2: К раствору 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (146 мг, 0.95 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли NATU (330 мг, 0,87 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (320 мг, 0,79 ммоль) и DIPEA (408 мг, 3,16 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством DCM (150 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир : EtOAc = от 3:1 до DCM/EtOAc = 3/1), чтобы получить (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2-(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (0,4 г, 90 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 542.2 [M+H]^+$.

[00369] Стадия 3: К раствору (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2-(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-она (367 мг, 0.68 ммоль) в EtOAc (8 мл) добавляли 10 % Pd/C (145 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 24 ч. Конверсия была около 50 %. Смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток повторно растворяли в EtOAc (8 мл) и добавляли другую партию 10 % Pd/C (145 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение еще 24 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, чтобы получить (S)-4-бензил-3-((S)-2-(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (305 мг, 100 %), который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 452.1 [M+H]^+$;

[00370] Стадия 4: К раствору 1-бензил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (54 мг, 0.27 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NATU (127 мг, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (S)-4-

бензил-3-((S)-2-(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (100 мг, 0.22 ммоль) и
DIPEA (115 мг, 0,89 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с водой (100 мл) и
5 экстрагировали посредством EtOAc (150 мл × 2). Объединенные органические
слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.
Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:
DCM/MeOH = 30/1), чтобы получить (S)-4-бензил-3-((S)-6-(1-бензил-1H-
пиразол-4-карбонил)-2-(1-(трифторметил) циклопропан-1-карбонил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)
оксазолидин-2-он (70 мг, 50 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС m/z = 636.3
[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8.46 - 8.28 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H),
7.37 - 7.08 (m, 10H), 5.40 - 5.33 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.27 -
4.10 (m, 4H), 4.05 - 4.04 (m, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 1.16 -
15 1.15 (m, 3H).

[00371] Стадия 5: К раствору (S)-4-бензил-3-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-
4-карбонил)-2-(1-(трифторметил) циклопропан-1-карбонил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-она (100 мг, 0,16 ммоль) в
смеси ТГФ и H₂O (6 мл/0,5 мл) при 0 °С добавляли раствор моногидрата
20 гидроксида лития (17 мг, 0,39 ммоль) в H₂O (0,5 мл) и 30 % H₂O₂ (11 мг, 0,31
ммоль) в H₂O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч,
затем разбавляли с водой (50 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (80 мл).
Водный слой собирали и подкисляли посредством 1M HCl до pH ~ 2 затем
экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические
25 слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали,
чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-(1-
(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-
карбоновую кислоту (63 мг, 84 %) в виде твердого вещества белого цвета,
которое использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС m/z = 477.1
30 [M+H]⁺.

[00372] Стадия 6: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-
(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-
карбоновой кислоты (63 мг, 0.13 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (76 мг,
0.20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

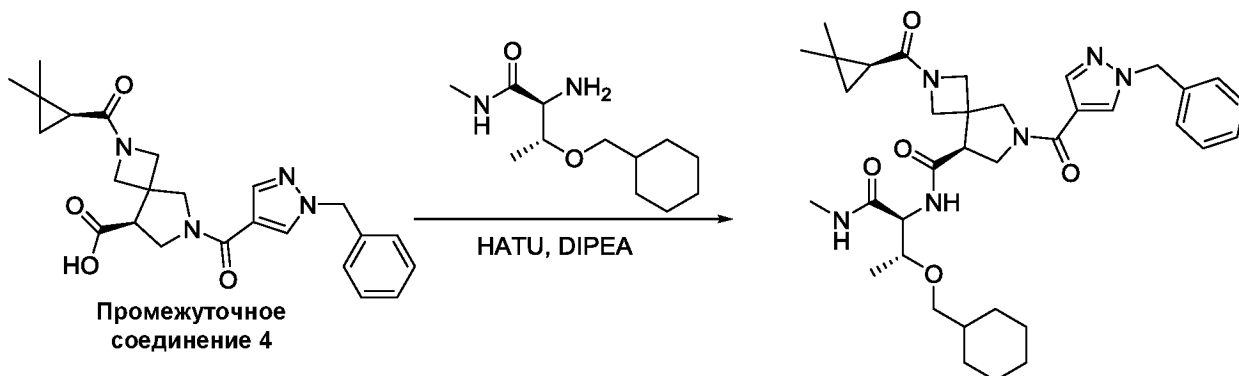
течение 30 мин. Добавляли (S)-2-амино-3-(бензилокси)-N-метилпропанамид (33 мг, 0.16 ммоль) и DIPEA (69 мг, 0.53 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью преп. HPLC, чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((S)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)-2-(1-(трифторметил)

циклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-113A**) (26 мг, 30 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 667.4 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.97 - 3.54 (m, 11H), 2.59 (dd, $J = 8.4, 4.6$ Гц, 3H), 1.24 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Гц, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).

Способ 1B: На примере синтеза I-113B:

[00373] I-113B было получено по той же методике, что и Способ 1A, исходя из Промежуточного соединения 1, вместо Промежуточного соединения 2.

Способ 2A: На примере синтеза I-123A:



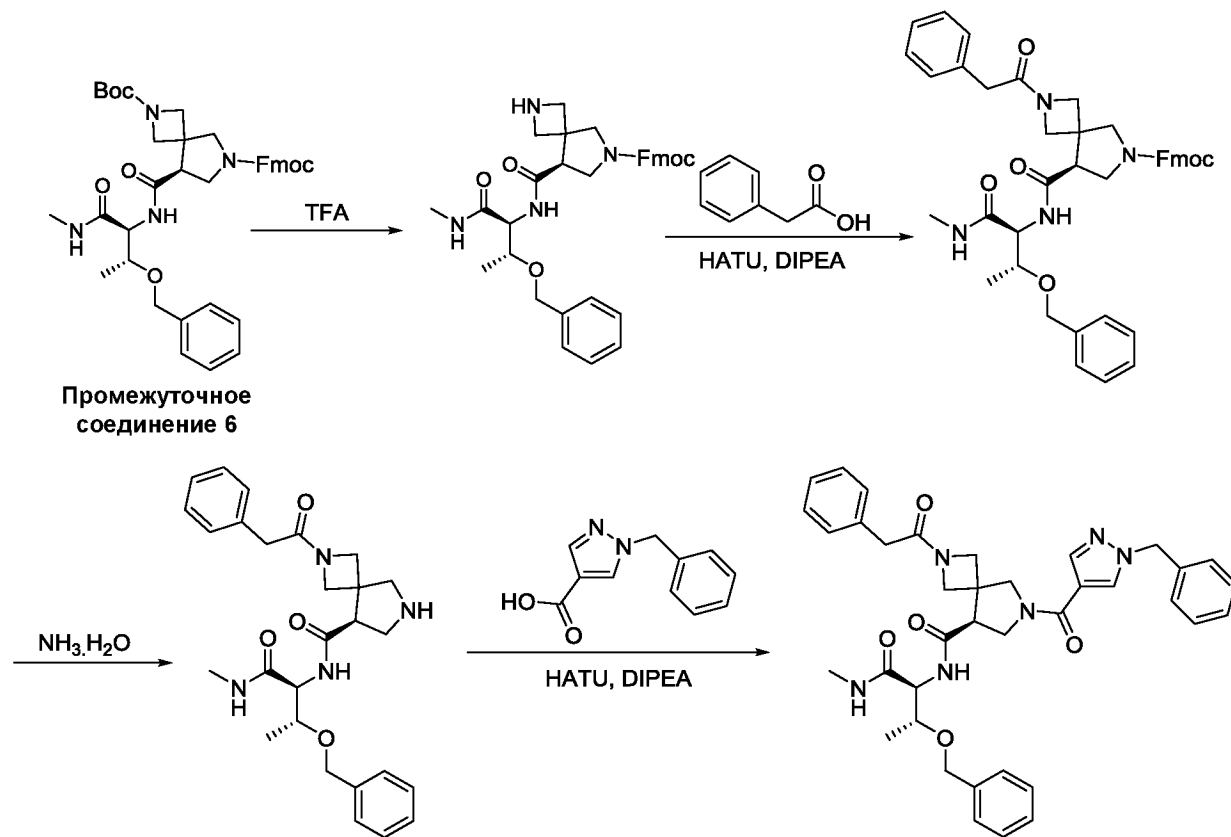
[00374] К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (**Промежуточное соединение 4**) (1.10 г, 2,52 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли HATU (1,44 г, 3,78 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (2S,3R)-2-амино-3-(циклогексилметокси)-N-метилбутанамид (633 мг, 2,77 ммоль) и DIPEA (1.30 г, 10.08 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали на колонке с обращенной фазой (51 % ацетонитрил в воде), чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-

ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-123A**) (1.15 г, 72 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 647.5 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.41 - 8.31 (m, 1H), 8.25 - 8.1 (m, 1H), 7.88 - 7.68 (m, 2H), 7.4 - 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.31 - 4.03 (m, 3H), 4.03 - 3.58 (m, 7H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 5H), 1.50 - 1.26 (m, 2H), 1.22 - 0.99 (m, 12H), 0.91 - 0.75 (m, 3H), 0.70 - 0.63 (m, 1H).

Способ 2В: На примере синтеза I-123В

[00375] I-123В было получено по той же методике, что и Способ 2А, исходя из Промежуточного соединения 3, вместо Промежуточного соединения 4.

Способ 3А: На примере синтеза I-25А



15 [00376] **Стадия 1:** К раствору промежуточного соединения **6** (0.2 г, 0.3 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил) -2,6-

диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (171 мг, 100 %) который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 583.4 [M+H]^+$.

5 [00377] **Стадия 2:** К раствору 2-фенилуксусной кислоты (44 мг, 0,32 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HATU (166 мг, 0,44 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (S)-8-
10 (((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (170 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (1,51 мг, 1,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2).
15 Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM: MeOH = 50:1), чтобы получить (S)-
8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-(2-
фенилацетил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (150 мг, 73%) в виде
20 твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 701.4 [M+H]^+$.

[00378] **Стадия 3:** К раствору (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-
(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-(2-фенилацетил)-2,6-
25 диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (150 мг, 0.21 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 25 % гидроксид аммония (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром (20 мл × 2), чтобы получить (S)-N-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-
(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2-фенилацетил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-
30 карбоксамида (40 мг, 30 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 479.2 [M+H]^+$.

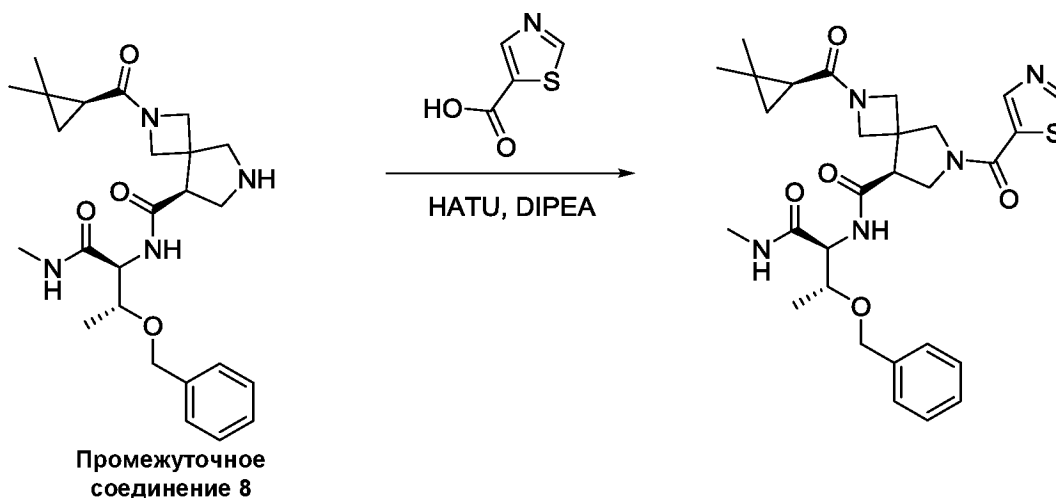
[00379] **Стадия 4:** К раствору 1-бензил-1H-пиразол-4-карбоновой
кислоты (16 мг, 0.08 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (49 мг, 0.13 ммоль),
и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли
(S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-
(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2-фенилацетил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-
30 карбоксамида (40 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (41 мг, 0,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-

пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2-фенилацетил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-25A**) (20 мг, 45 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 663.4 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.39 - 8.29 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 12.0$ Гц, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 13H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.38 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 3.86 (m, 4H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.35 (m, 3H), 3.30 (d, $J = 2.0$ Гц, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 1.04 (m, $J = 14.4, 7.0$ Гц, 3H).

Способ 3В: На примере синтеза I-25В

[00380] I-25В было получено по той же методике, что и Способ 3А, исходя из Промежуточного соединения 5, вместо Промежуточного соединения 6.

Способ 4А: На примере синтеза I-24А



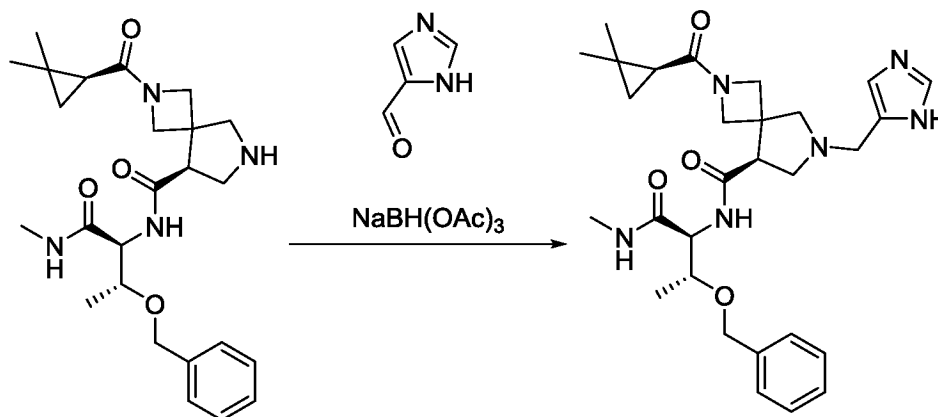
[00381] К раствору тиазол-5-карбоновой кислоты (17 мг, 0,13 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (65 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли промежуточное соединение 8 (50 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (60 мг, 0,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-24A**) (17 мг, 28 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 568.3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 5H), 4.56 - 4.40

(m, 2H), 4.39 - 4.16 (m, 2H), 4.15 - 3.94 (m, 4H), 3.93 - 3.70 (m, 3H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 3H), 1.31 - 1.25 (m, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 9H), 0.84 (s, 1H), 0.64 (s, 1H).

Способ 4В: На примере синтеза I-24В

5 [00382] I-24В было получено по той же методике, что и Способ 4А, исходя из Промежуточного соединения 7, вместо Промежуточного соединения 8.

Способ 5А: На примере синтеза I-77А

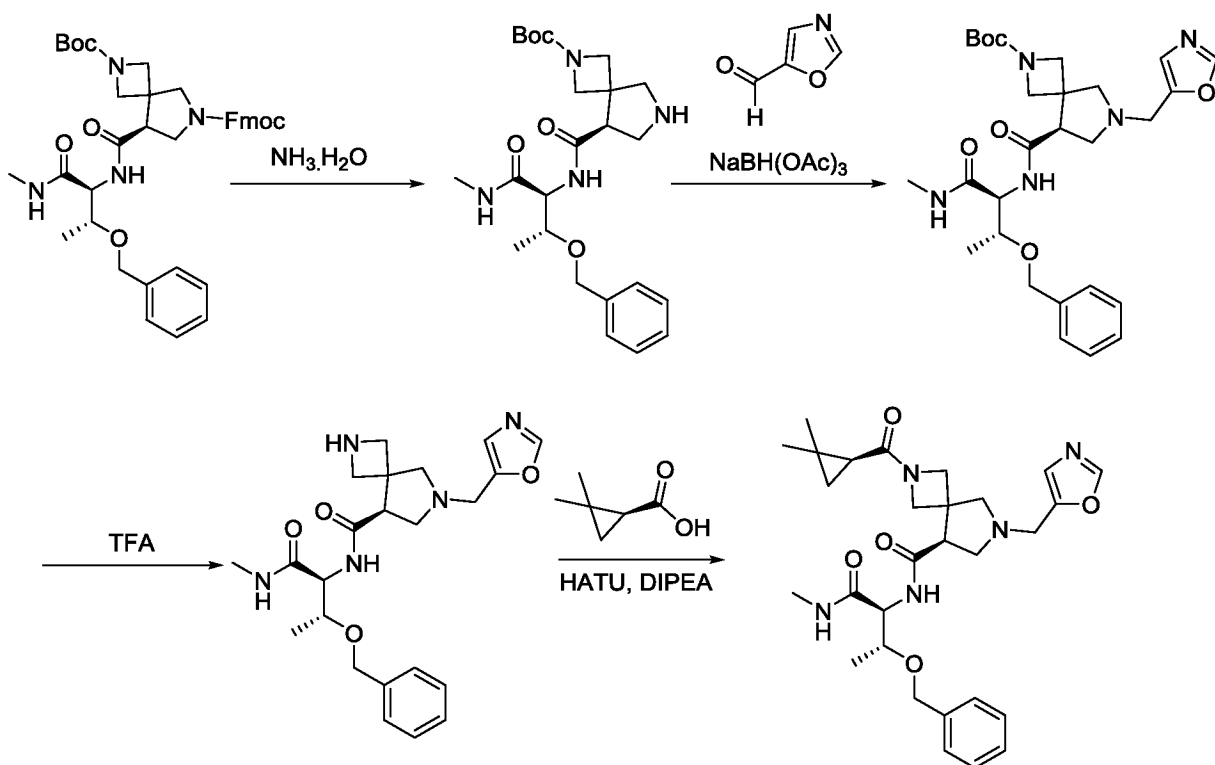


10 [00383] К раствору промежуточного соединения 8 (80 мг, 0,17 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли 1H-имидазол-5-карбальдегид (18 мг, 0,18 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (148 мг, 0,70 ммоль) затем одну каплю AcOH. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-6-((1H-имидазол-5-ил)метил)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-
15 диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (I-77А) (35 мг, 37 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 537.4 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.23 (dd, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.81 (dd, *J* = 13.2, 5.6 Гц, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 4.59 - 4.40 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.13 - 2.86 (m, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 5H), 1.34 - 1.18 (m, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 6H), 1.00 (d, *J* = 10.4 Гц, 3H), 0.84 - 0.80 (m, 1H), 0.65 - 0.60 (m, 1H).
20

Способ 5В: На примере синтеза I-77В

25 [00384] I-77В было получено по той же методике, что и Способ 5А, исходя из Промежуточного соединения 5, вместо Промежуточного соединения 6.

Способ 6А: На примере синтеза I-78А



[00385] Стадия 1: К раствору промежуточного соединения **6** (2,25 г, 3,30 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) добавляли 25 % гидроксид аммония (9 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение ночи, затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM: MeOH = 10:1), чтобы получить соединение *трет*-бутил (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (850 мг, 57 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 461.2 [M+H]^+$.

10 [00386] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил-(S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (100 мг, 0,22 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли оксазол-5-карбальдегид (25 мг, 0,26 ммоль), NaBH(OAc)₃ (184 мг, 0,88 ммоль) и одну каплю AcOH. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить *трет*-бутил (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-6-(оксазол-5-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

(95 мг, 81 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 542.2$ $[M+H]^+$.

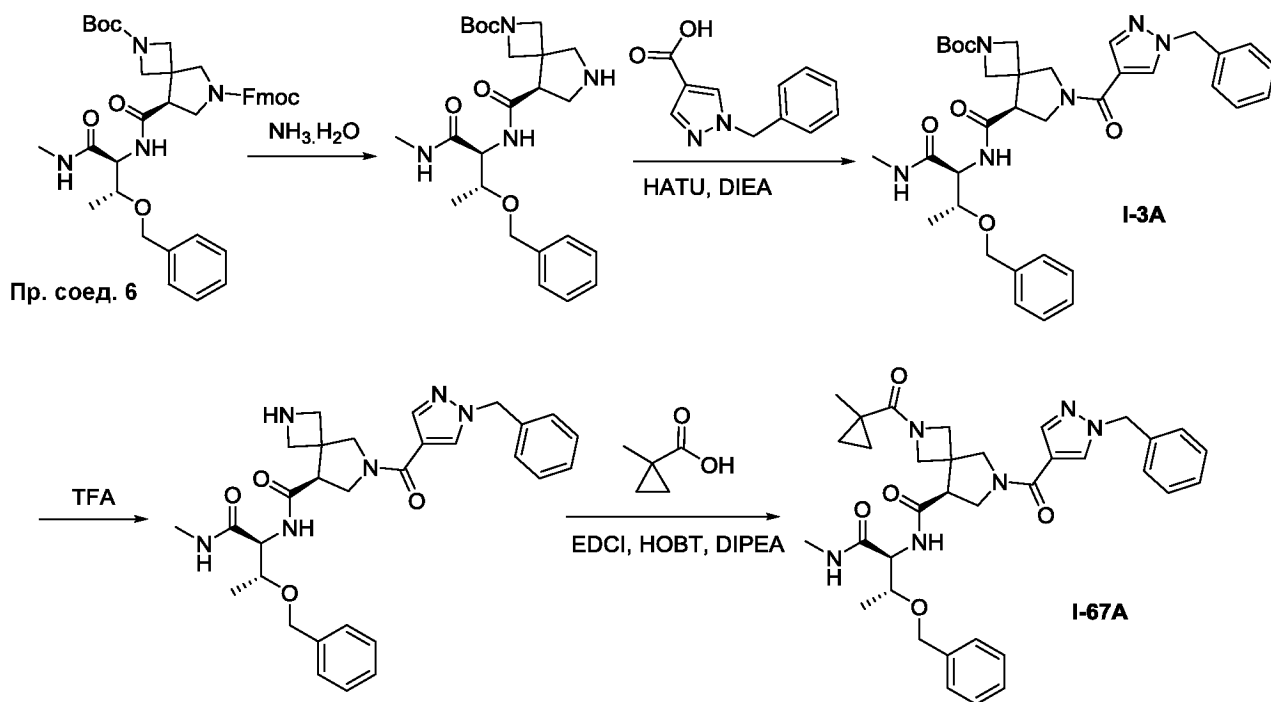
5 **[00387]** Стадия 3: К раствору (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-6-(оксазол-5-илметил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (95 мг, 0,18 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-6-(оксазол-5-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (77 мг, 100 %) который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 442.1$ $[M+H]^+$.

15 **[00388]** Стадия 4: К раствору (S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (24 мг, 0.21 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HATU (100 мг, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-6-(оксазол-5-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (77 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA
20 (90 мг, 0,70 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (60 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный
25 остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(оксазол-5-илметил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-78A**) (12 мг, 13 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 538.2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 1.28 (ddd, J = 20.6, 8.0, 5.4 Гц, 1H), 1.12 - 1.08 (m, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 6H), 0.84 - 0.78 (m, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 1H).

30 **Способ 6B: На примере синтеза I-78B**

[00389] I-78B было получено по той же методике, что и Способ 6A, исходя из Промежуточного соединения 5, вместо Промежуточного соединения 6.

Способ 7A: На примере синтеза I-67A посредством I-3A



[00390] Стадия 1: К раствору промежуточного соединения **6** (2.25 г, 3.30 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) добавляли 25 % гидроксид аммония (9 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение ночи затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM: MeOH = 10:1), чтобы получить соединение *трет*-бутил (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (850 мг, 57 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 461.2 [M+H]^+$.

10 [00391] Стадия 2: К раствору 1-бензил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1.05 г, 5.21 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли HATU (2.48 г, 6,50 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли *трет*-бутил (S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (см. Способ 6A) (2.0 г, 4,34 ммоль) и DIPEA (1,68 г, 13,02 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Смесь разбавляли с водой (80 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM: MeOH = 50:1), чтобы получить *трет*-бутил (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (**I-3A**) (2.76 г, 99 %) в виде твердого

15

20

вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 645.5 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.19 (d, $J = 16.6$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 9.8$ Гц, 1H), 7.30 (dd, $J = 16.8, 4.8$ Гц, 10H), 5.39 - 5.35 (m, 2H), 4.62 - 4.43 (m, 3H), 4.15 - 3.75 (m, 10H), 2.73 (d, $J = 10.4$ Гц, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Гц, 3H).

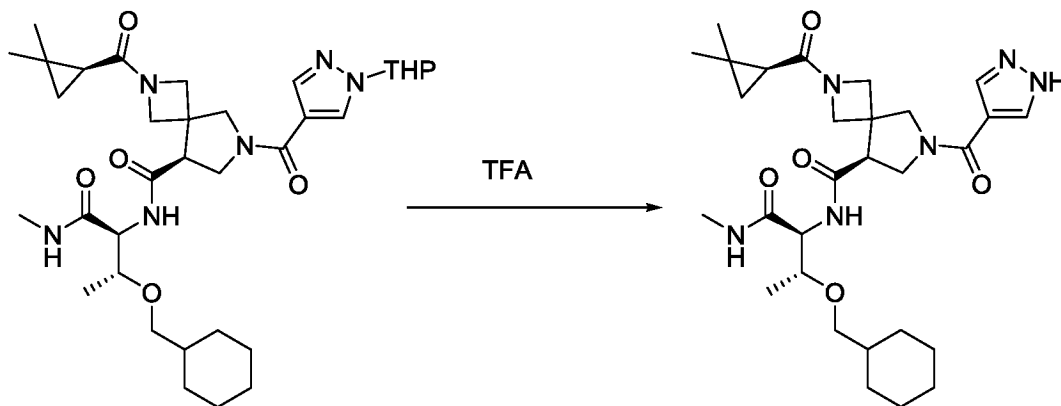
5 [00392] Стадия 3: К раствору *трет*-бутил (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (70 мг, 0,11 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы
10 получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (54 мг, 100 %) который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 545.4 [M+H]^+$.

[00393] Стадия 4: К раствору 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты
15 (11 мг, 0,11 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли EDCI (27 мг, 0,14 ммоль) и HOBT (19 мг, 0.12 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (60 мг, 0.09 ммоль) и DIPEA (48 мг, 0,37 ммоль). Реакционную
20 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи затем разбавляли с водой (60 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы
25 получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-67**) (7 мг, 11 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 627.5 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.35 (d, $J = 13.4$ Гц, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 3H), 4.04 - 3.36 (m, 9H), 2.60
30 (dd, $J = 10.2, 4.4$ Гц, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 3H), 1.08 (t, $J = 5.4$ Гц, 3H), 0.87 (s, 2H), 0.41 (s, 2H).

Способ 7В: На примере синтеза I-67В посредством I-3В

[00394] I-3В и I-67В были получены по той же методике, что и способ 7А, исходя из Промежуточного соединения 5, вместо Промежуточного соединения 6.

Способ 8А: На примере синтеза I-66А



[00395] К раствору (8S)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-

(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-

(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбонил)-2,6-

10 Промежуточного соединения 2 в соответствии со способом 1А) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с

15 помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-

1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-

6-(1Н-пиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (30 мг,

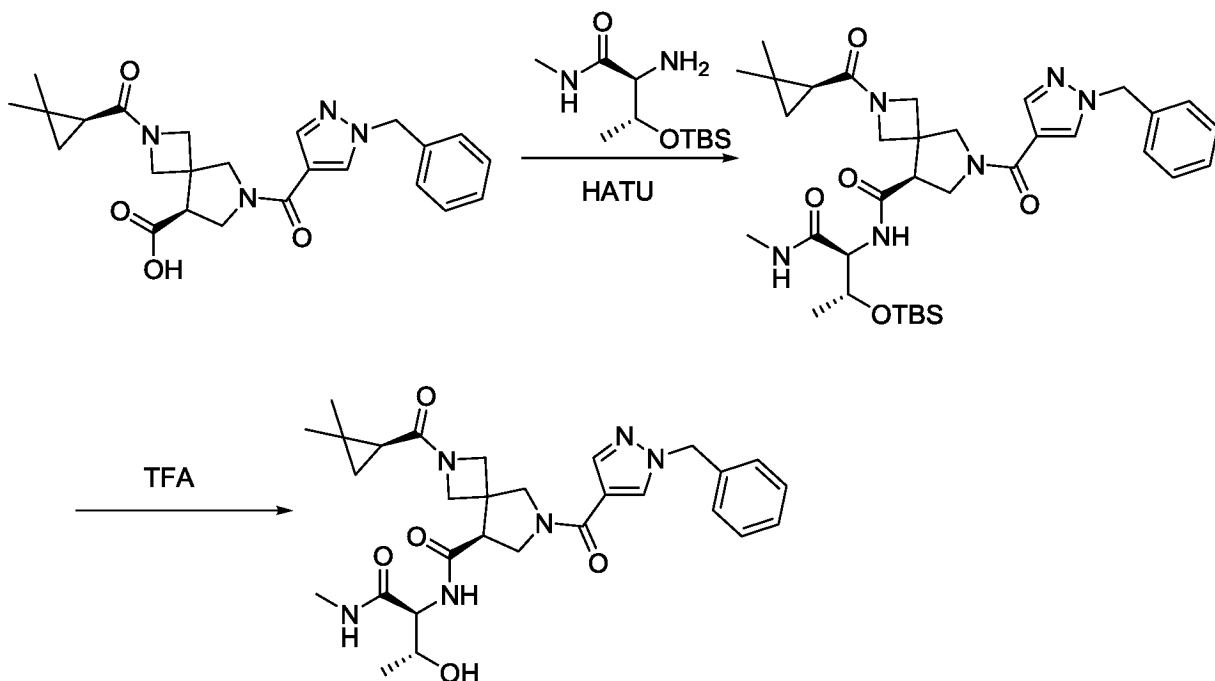
35 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 557.5 [M+H]^+$; ¹H

20 ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.17 (dd, *J* = 19.0, 8.8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 4.28 - 3.46 (m, 11H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 9.4, 6.4 Гц, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 5H), 1.44 (s, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 3H), 1.08 (t, *J* = 4.8 Гц, 3H), 1.06 - 1.00 (m, 6H), 0.88 - 0.78 (m, 3H), 0.67 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Гц, 1H).

Способ 8В: На примере синтеза I-66В

[00396] I-66В было получено по той же методике, что и Способ 8А, исходя из Промежуточного соединения 1, вместо Промежуточного соединения 2.

25 **Способ 9А: На примере синтеза I-88А**



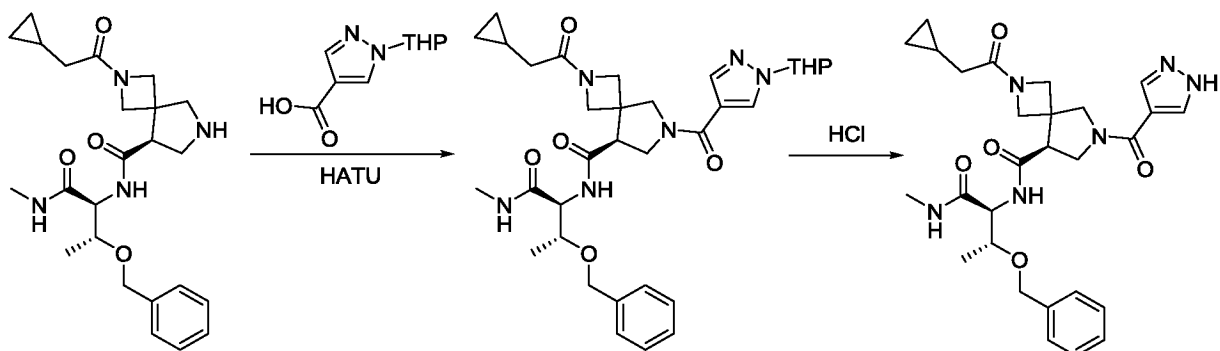
[00397] Стадия 1: (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид синтезировали из **Промежуточного соединения 4** в соответствии с методикой, изложенной в Способе 2А. ЖХМС $m/z = 665.5 [M+H]^+$.

[00398] Стадия 2: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамида (220 мг, 0,33 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-N-((2S,3R)-3-гидрокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 551.4 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.38-8.34 (m, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.26-4.13 (m, 2H), 4.09-3.90 (m, 5H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 9H), 0.86-0.84 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 1H).

Способ 9В: На примере синтеза I-88В

[00399] I-88B было получено по той же методике, что и Способ 9A, исходя из Промежуточного соединения 3, вместо Промежуточного соединения 4.

Способ 10А: На примере синтеза I-41А



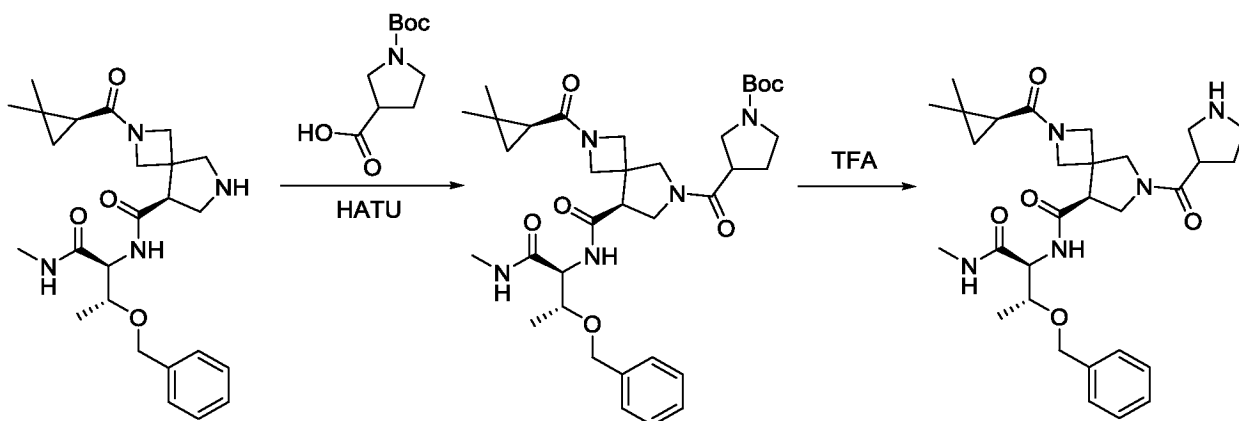
5 [00400] Стадия 1: (8S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2-циклопропилацетил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (30 мг, 27 %) синтезировали из Промежуточного соединения 6 в соответствии с методикой, изложенной в способе 3A, в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z =$
10 621.4 $[M+H]^+$.

[00401] Стадия 2: Смесь (8S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2-циклопропилацетил)-6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (70 мг, 0,11 ммоль) в 4M HCl/диоксан (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2-циклопропилацетил)-6-(1H-пиразол-4-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид I-41A (16 мг, 36 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 537.4 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.22 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 23.6, 9.0$ Гц, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 8.6, 3.4$ Гц, 1H), 4.20 - 3.38 (m, 10H), 2.60 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Гц, 3H), 1.88 (dd, $J = 22.8, 6.4$ Гц, 2H), 1.07 (d, $J = 5.4$ Гц, 3H), 0.87 (s, 1H), 0.40 (s, 2H), 0.04 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H).

Способ 10В: На примере синтеза I-41В

25 [00402] I-41B было получено по той же методике, что и Способ 10А, исходя из Промежуточного соединения 5, вместо Промежуточного соединения 6.

Способ 11А: На примере синтеза I-70А



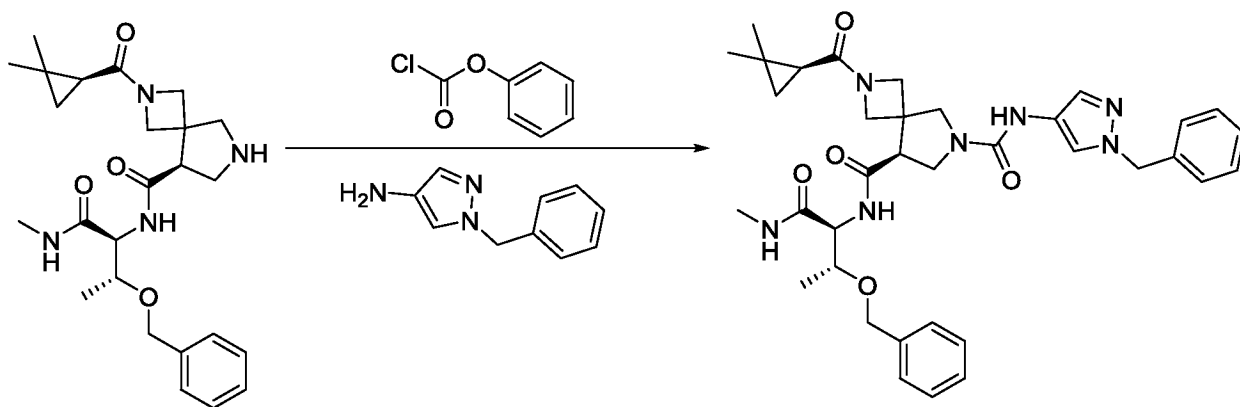
[00403] Стадия 1: *tert*-бутил 3-((S)-8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат
5 синтезировали из Промежуточного соединения **8** в соответствии со способом 4А. ЖХМС $m/z = 654.3 [M+H]^+$.

[00404] Стадия 2: (8S)-N-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(пирролидин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (I-70A) был получен с
10 использованием реакции снятия защиты, аналогичной условиям, описанным в настоящей заявке для Промежуточного соединения **7**, Стадия 1. ЖХМС $m/z = 554.2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.39 - 8.29 (m, 2H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 4.4$ Гц, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.35 - 1.22 (m, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 9H), 0.87 - 0.80 (m, 1H), 0.68 - 0.60 (m, 1H).

Способ 11В: На примере синтеза I-70В

[00405] I-70В было получено по той же методике, что и Способ 11А,
20 исходя из Промежуточного соединения **7**, вместо Промежуточного соединения **8**.

Способ 12А: На примере синтеза I-48А

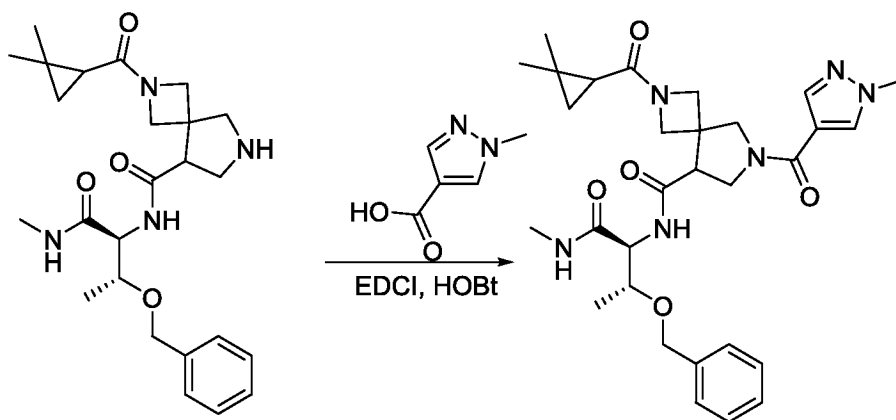


[00406] К раствору 1-бензил-1H-пиразол-4-амина (34 мг, 0,164 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при 0 °С добавляли ТЕА (66 мг, 0,657 ммоль) и фенолхлороформат (34 мг, 0,219 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч., затем разбавляли с EtOAc (20 мл) и промывали рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный фенол (1-бензил-1H-пиразол-4-ил)карбамат, который был повторно растворен в сухом DMF (1 мл). К смеси добавляли (S)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**Промежуточное соединение 8**) (50 мг, 0,110 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью преп. ТСХ (элюент: DCM: MeOH = 20:1), чтобы получить (S)-N6-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-N8-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6,8-дикарбоксамид (**I-48A**): (5 мг, 7 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС *m/z* = 656.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.31 - 8.25 (m, 2H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 0.6 Гц, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 3H), 3.71 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Гц, 1H), 3.64 - 3.39 (m, 5H), 2.61 (d, *J* = 4.6 Гц, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 9H), 0.84 (t, *J* = 4.6 Гц, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 1H).

Способ 12В: На примере синтеза I-48В

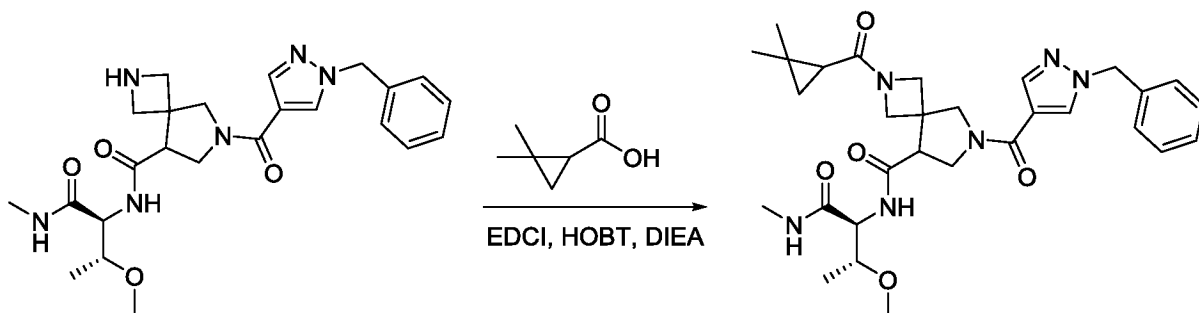
[00407] I-48B было получено по той же методике, что и Способ 12A, исходя из Промежуточного соединения 7, вместо Промежуточного соединения 8.

Способ 13: На примере синтеза I-14



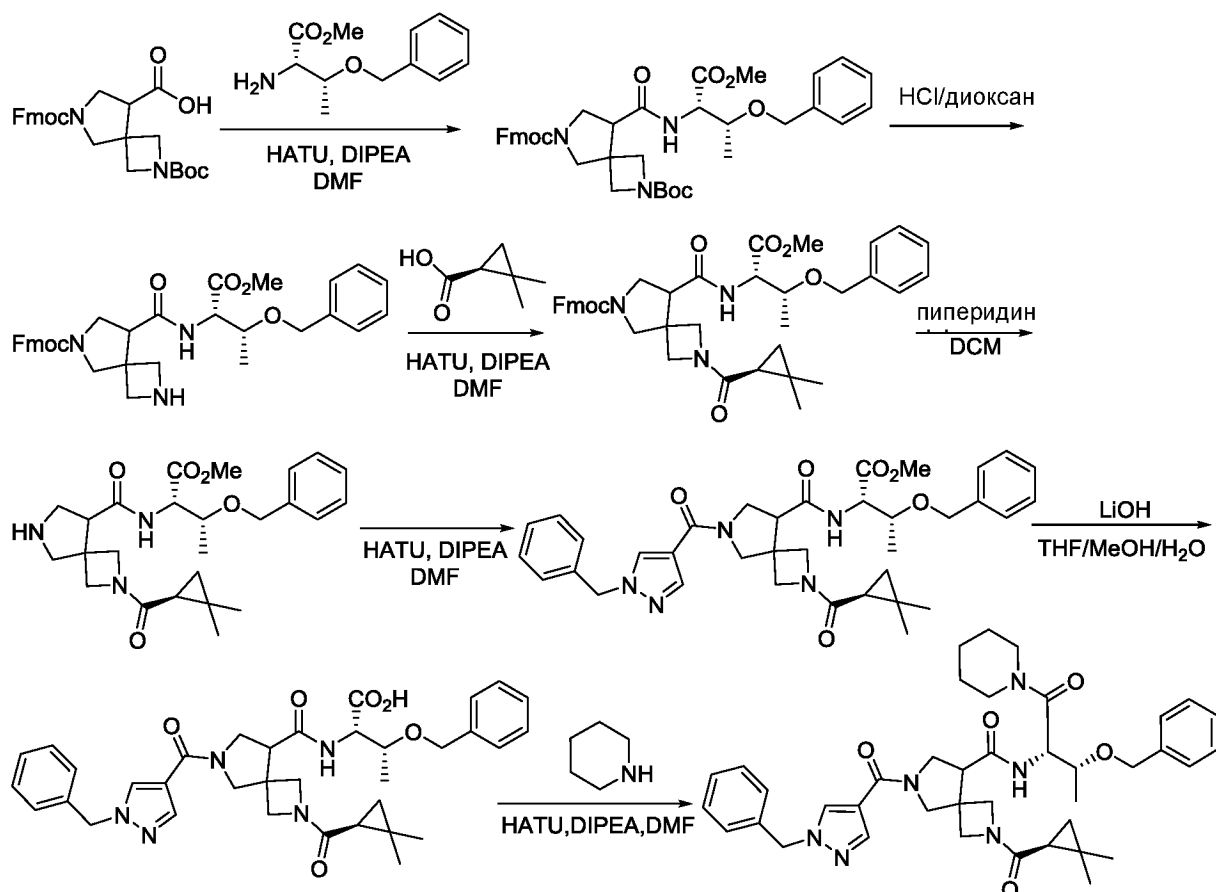
5 [00408] К раствору 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (18,4 мг, 0,146 ммоль) в сухом DMA (2 мл) добавляли EDCI (35 мг, 0.184 ммоль), HOBT (25 мг, 0,183 ммоль) и DIPEA (63 мг, 0,488 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**Промежуточное соединение 9**) (60 мг, 0,122 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. Смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством колоночной
15 хроматографии на силикагеле (элюент: DCM : MeOH = 50 : 1), чтобы получить N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-2,6-
20 диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-14**) (41 мг, 61 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 565.4 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8.12 - 8.01 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 4.65 - 3.83 (m, 15H), 3.39 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.53 - 1.36 (m, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 9H), 1.03 (s, 1H), 0.77 (s, 1H).

Способ 14: На примере синтеза I-2



[00409] К раствору 2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (15 мг, 0.127 ммоль) в сухом DMF (1 мл) добавляли EDCI (20 мг, 0.104 ммоль), HOBT (14 мг, 0,106 ммоль) и DIPEA (27 мг, 0.212 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-метокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-
5 диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**Промежуточное соединение 10**) (50 мг, 0.106 ммоль) и реакцию перемешивали в течение еще 4 ч., затем разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (60 мл × 2).
10 Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью преп. HPLC, чтобы получить 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-N-((2S,3R)-3-метокси-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-
15 диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-2**) (6.3 мг, 10 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 565.4 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8.20 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.1 Гц, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.59 - 3.37 (m, 13H), 2.78 - 2.70 (m, 3H), 1.22 - 0.99 (m, 11H), 0.82 - 0.73 (m, 1H).

Способ 15: На примере синтеза I-97 через I-9



[00410] Стадия 1: К раствору 6-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-2-*tert*-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (3,5 г, 7.31 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли (2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (3.6 г, 9.51 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2.8 г, 21.94 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., с последующим добавлением (2S,3R)-метил 2-амино-3-(бензилокси)бутаноата гидрохлорида (неочищенный). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 30-50 % этилацетат/гексан, чтобы получить 6-((9Н-флуорен-9-ил)метил) 2-*tert*-бутил 8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-diazаспиро[3.4]октан-2,6-дикарбоксилат (4,8 г, 96 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃):

δ 7.76 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 7H), 7.24-7.25 (m, 2H), 6.34-6.38 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 2H), 4.34-4.40 (m, 3H), 4.17-4.23 (m, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.66-3.87 (m, 10H), 2.98-3.03 (m, 1H), 1.43-1.46 (m, 9H), 1.26-1.28 (m, 3H).

5 [00411] Стадия 2: Смесь 6-((9H-флуорен-9-ил)метил) 2-*трет*-бутил 8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-2,6-дикарбоксилата (4,8 г, 7,02 ммоль) в растворе хлорида водорода в диоксане (4M, 20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного (9H-флуорен-9-ил)метил 8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата гидрохлорида, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z 585.0 $[M+H]^+$.

15 [00412] Стадия 3: К раствору (S)-2, 2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (801 мг, 7.02 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл) добавляли (2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (3,2 г, 8,42 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,7 мл, 21,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, с последующим добавлением гидрохлорида (9H-флуорен-9-ил)метил-8-(((2S,3R)-
20 3-(бензилокси)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (неочищенный, 7,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 часов. Реакционную смесь затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 50 %
25 этилацетат/градиент гексана, чтобы получить (9H-флуорен-9-ил)метил 8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-((S)-2,2-
30 диметилциклопропанкарбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (2,99 г, 63 % выход за две стадии) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: 680.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.30-7.40 (m, 7H), 7.24-7.25 (m, 2H), 6.41-6.54 (m, 1H), 4.55-4.63 (m, 2H),

4.08-4.45 (m, 7H), 3.89-4.03 (m, 3H), 3.63-3.77 (m, 6H), 3.03-3.07 (m, 1H), 1.14-1.23 (m, 11H), 0.75-0.78 (m, 1H).

[00413] Стадия 4: Раствор (9H-флуорен-9-ил)метил 8-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (2,99 г, 4,40 ммоль) и пиперидина (2,0 мл) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали хлоридом аммония (50 мл × 3), а затем рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали колоночной хроматографией с использованием 10 % градиент метанол/дихлорметан, чтобы получить (2S,3R)-метил 3-(бензилокси)-2-(2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамидо)бутаноат (1,69 г, 84 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 458.9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.80-8.91 (m, 1H), 8.30 (br, 2H), 7.29-7.35 (m, 5H), 4.51-4.57 (m, 2H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.02-4.23 (m, 3H), 3.71-3.87 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 3H), 3.27-3.37 (m, 4H), 1.03-1.32 (m, 10H), 0.83-0.87 (m, 1H), 0.66-0.72 (m, 1H).

[00414] Стадия 5: К раствору 1-бензил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (747 мг, 3.69 ммоль) в N,N-диметилформамиде (35 мл) добавляли (2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (1,7 г, 4,43 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,4 г, 11,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, с последующим добавлением (2S,3R)-метил 3-(бензилокси)-2-(2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамидо)бутаноата (1,69 г, 3,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 ч. Реакционную смесь затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали хлоридом аммония (50 мл × 2), а затем рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 10 % градиента метанол/дихлорметан, чтобы получить (2S,3R)-метил-2-(6-(1-

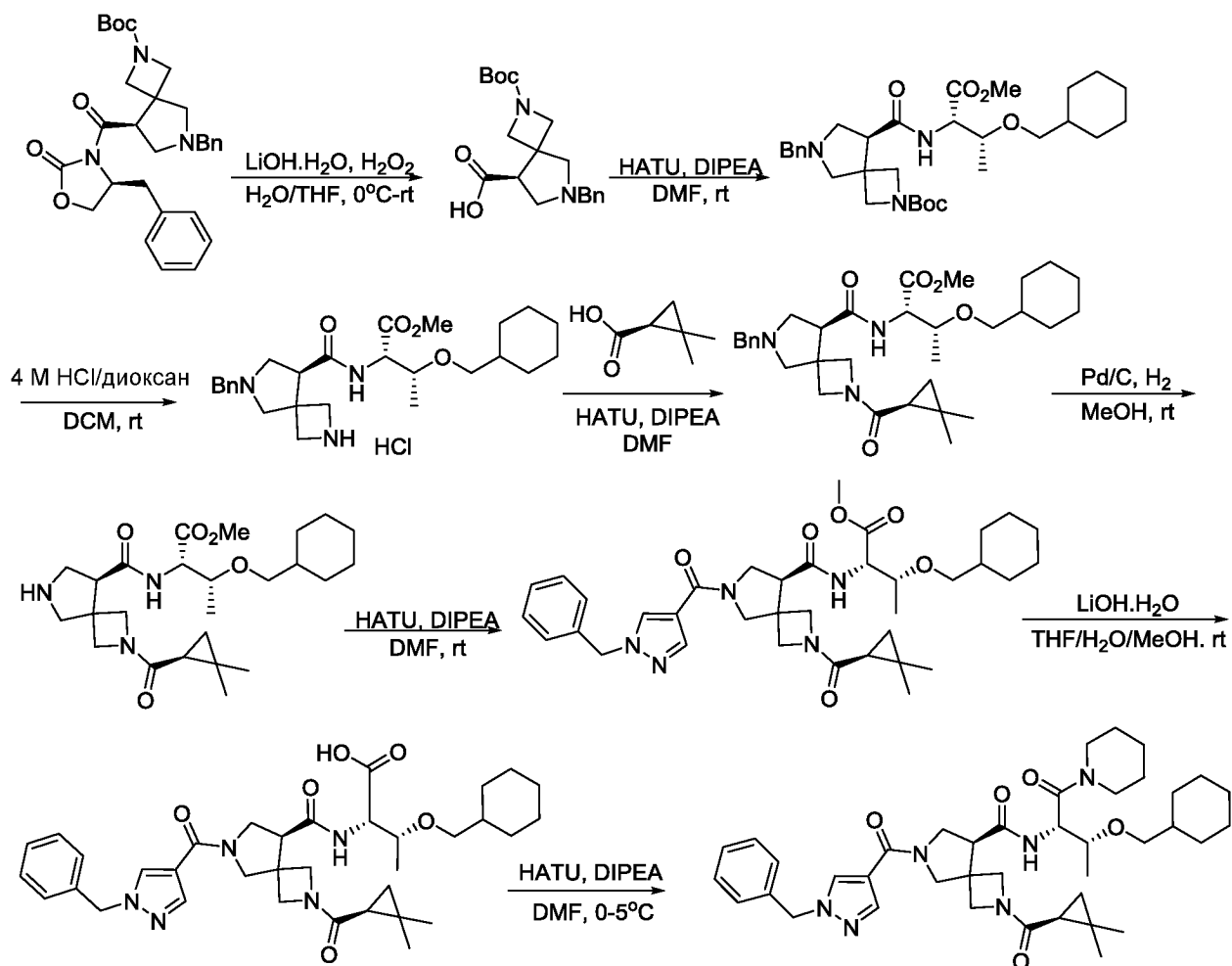
бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамидо)-3-(бензилокси)бутаноат (1,9 г, 80 %
выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 642.8 [M+H]⁺. ¹H
ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.13-8.25 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.27-7.34
5 (m, 10H), 3.35-5.37 (m, 2H), 4.59-4.64 (m, 2H), 4.31-4.42 (m, 2H), 3.78-4.25 (m,
8H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 1.30-1.44
(m, 2H), 1.17-1.26 (m, 4H), 1.10-1.15 (m, 4H), 1.02-1.04 (m, 1H), 0.74-0.79 (m, 1H).

[00415] Стадия 6: К раствору (2S,3R)-метил 2-(6-(1-бензил-1H-пиразол-4-
карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-
10 карбоксамидо)-3-(бензилокси)бутаноата (300 мг, 0.47 ммоль) в
тетрагидрофуране (6 мл)-метанол (3 мл)-воды (1,5 мл) добавляли моногидрат
гидроксида лития (20 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали
при 0 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли до рН 4-5 посредством
соляной кислоты (2,0 н.) и экстрагировали посредством этилацетата (20 мл × 3).
15 Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над
безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с
получением сырого остатка, который очищали методом колоночной
хроматографии с использованием 10 % градиента метанол/дихлорметан, чтобы
получить (2S,3R)-2-(6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-
20 диметилциклопропанкарбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамидо)-3-
(бензилокси)бутановую кислоту (**I-9**) (240 мг, выход 82 %) в виде твердого
вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 628.6 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ
8.15-8.27 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 10H), 5.38-5.40 (m, 2H), 4.56-
4.70 (m, 2H), 4.20-4.51 (m, 4H), 3.80-4.13 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 1.42-1.48 (m,
25 1H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.18-1.28 (m, 4H), 1.11-1.18 (m, 4H), 1.03-1.05 (m, 1H),
0.75-0.79 (m, 1H).

[00416] Стадия 7: К перемешанной смеси (2S,3R)-2-(6-(1-бензил-1H-
пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметил циклопропанкарбонил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамидо)-3-(бензилокси)бутановой кислоты (25 мг,
30 0,04 ммоль), добавляли пиперидин (4.09 мг, 0,048 ммоль) и DIPEA (10,34 мг,
0,08 ммоль) в DMF (10 мл) HATU (2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-
тетраметилуруния гексафторфосфат) (22.8 мг, 0,06 ммоль) при 0 °С. Полученную
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную
смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (20 мл); органический слой

собирали, и водный слой экстрагировали посредством этилацетата (10 мл x 2).
Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над
безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с
получением сырого остатка, который очищали с помощью преп. ТСХ с
использованием 5 % градиента метанол/дихлорметан, чтобы получить 6-(1-
бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-оксо-1-(пиперидин-
1-ил)бутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-97**) (18 мг, выход 65 %) в виде твердого
вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 695.5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ
8.14-8.23 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.17-7.42 (m, 10H), 5.33-5.38 (m, 2H), 4.93-
4.98 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.84-4.20 (m, 8H), 3.43-3.58 (m,
4H), 3.37 (m, 1H), 2.19 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.02-2.03 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 3H),
1.43-1.53 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 4.8$ Гц, 2H), 1.10-1.12 (m, 4H), 1.02-1.04 (m, 1H),
0.90 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 0.74-0.79 (m, 1H).

15 **Способ 16А: На примере синтеза I-194А**



[00417]

[00418] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (S)-6-бензил-8-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата
5 (Промежуточное соединение 2) (4,00 г, 7,92 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0-5 °С добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (831 мг, 19.80 ммоль) и пероксид водорода (30 % в H₂O, 1,8 г, 15,8 ммоль) в H₂O (2 мл).
10 Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором сульфита натрия (10 мл), и экстрагировали посредством этилацетата (20 мл x 2). Водный слой собирали, подкисляли до pH 4 разбавленной соляной кислотой, и экстрагировали посредством смеси IPA/DCM (1:3, 30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под сниженным давлением с получением неочищенной (S)-6-
15 бензил-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (2.44 г, 89 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41-7.60 (m, 5H), 4.24-4.46 (m, 2H), 3.89-4.14 (m, 4H), 3.40-3.82 (m, 5H), 1.38 (s, 9H).

[00419] Стадия 2: К раствору (S)-6-бензил-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-
20 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (2,74 г, 7,91 ммоль), (2S,3R)-метил 2-амино-3-(циклогексилметокси)бутаноат гидрохлорид (1,99 г, 8,70 ммоль), и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,09 г, 31.64 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0-5 °С добавляли 2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (4,51 г, 11,86 ммоль).
25 Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (35 мл) и водой (30 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и затем рассолом (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при
30 пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием 25 % этилацетата плюс градиент 25 % дихлорметан/гексан, чтобы получить *трет*-бутил (S)-6-бензил-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (3,30 г, 74 % выход) в виде твердого

вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.40-7.48 (m, 5H), 7.14 (br, 1H), 4.37-4.50 (m, 3H), 3.81-4.04 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.56-3.71 (m, 3H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 5H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 9H), 1.06-1.22 (m, 6H), 0.80-0.89 (m, 2H).

5 [00420] Стадия 3: К смеси *трет*-бутил (S)-6-бензил-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (3,30 г, 5,92 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли раствор хлорида водорода в диоксане (4.0 М, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, чтобы получить неочищенный метил N-((S)-6-бензил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонинат, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

15 [00421] Стадия 4: К раствору (S)-2, 2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (743 мг, 6,51 ммоль), неочищенный метил N-((S)-6-бензил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонинат (5,92 ммоль), и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4 мл, 23,67 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0-5 °C добавляли 2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (2,70 г, 7,10 ммоль). Полученную
20 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (35 мл) и водой (30 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и затем рассолом (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при
25 пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 50 % этилацетат/гексан, чтобы получить метил N-((S)-6-бензил-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонинат (2,00 г, 61 % выход за две стадии) в виде твердого вещества желтого
30 цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 4.56-4.59 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 3.88-4.09 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 5H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 2.70-2.73 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 4H), 1.07-1.22 (m, 15H), 0.79-0.94 (m, 3H), 0.67-0.72 (m, 1H).

[00422] Стадия 5: К раствору метил N-((S)-6-бензил-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонината (2.00 г, 3,61 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли палладий на угле (10 %, 400 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение ночи. ТСХ показала, что реакция завершилась. Палладий на угле удаляли фильтрованием и промывали метанолом; объединенный органический раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 5-10 % метанол/дихлорметан, чтобы получить метил O-(циклогексилметил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонинат (1,29 г, 77 % выход) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.72 (dd, J = 8.8, 20.4 Гц, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 4.06-4.25 (m, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.48-3.59 (m, 4H), 3.24-3.32 (m, 4H), 3.02-3.06 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 4H), 1.37-1.49 (m, 1H), 1.04-1.34 (m, 13H), 0.79-0.87 (m, 3H), 0.68-0.71 (m, 1H).

[00423] Стадия 6: К раствору метил O-(циклогексилметил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонината (150 мг, 0.32 ммоль), 1-бензил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (79 мг, 0,39 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (125 мг, 0,97 ммоль) в N,N-диметилформамид (2 мл) при 0-5 °C добавляли (2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (148 мг, 0,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл), а затем рассолом (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием градиента 5 % метанол/дихлорметан, чтобы получить метил N-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонинат (144 мг, 68 % выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: m/z 648.4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.20-8.23 (m, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H),

5.38 (s, 2H), 4.57-4.60 (m, 1H), 3.79-4.39 (m, 10H), 3.67-3.73 (m, 3H), 3.36-3.51 (m, 2H), 3.05-3.11 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 5H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.11-1.27 (m, 12H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.89-0.96 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 1H).

[00424] Стадия 7: К раствору метил N-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-
5 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонината (144 мг, 0,22 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл)-метанол (1 мл)-вода (1 мл) при 0-5 °C добавляли моногидрат гидроксида лития (23 мг, 0,55 ммоль, 2,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0-5 °C в течение 2 часов. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5 соляной кислотой (2.0 N) и экстрагировали посредством этилацетата (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ с
10 использованием градиента 10 % метанол/дихлорметан, чтобы получить N-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-
15 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонин (104 мг, 73 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 634.4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8.22-8.25 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.81-4.43 (m, 10H), 3.36-3.51 (m, 2H),
20 3.14-3.19 (m, 1H), 1.63-1.82 (m, 5H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.12-1.29 (m, 12H), 1.04-1.08 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 1H).

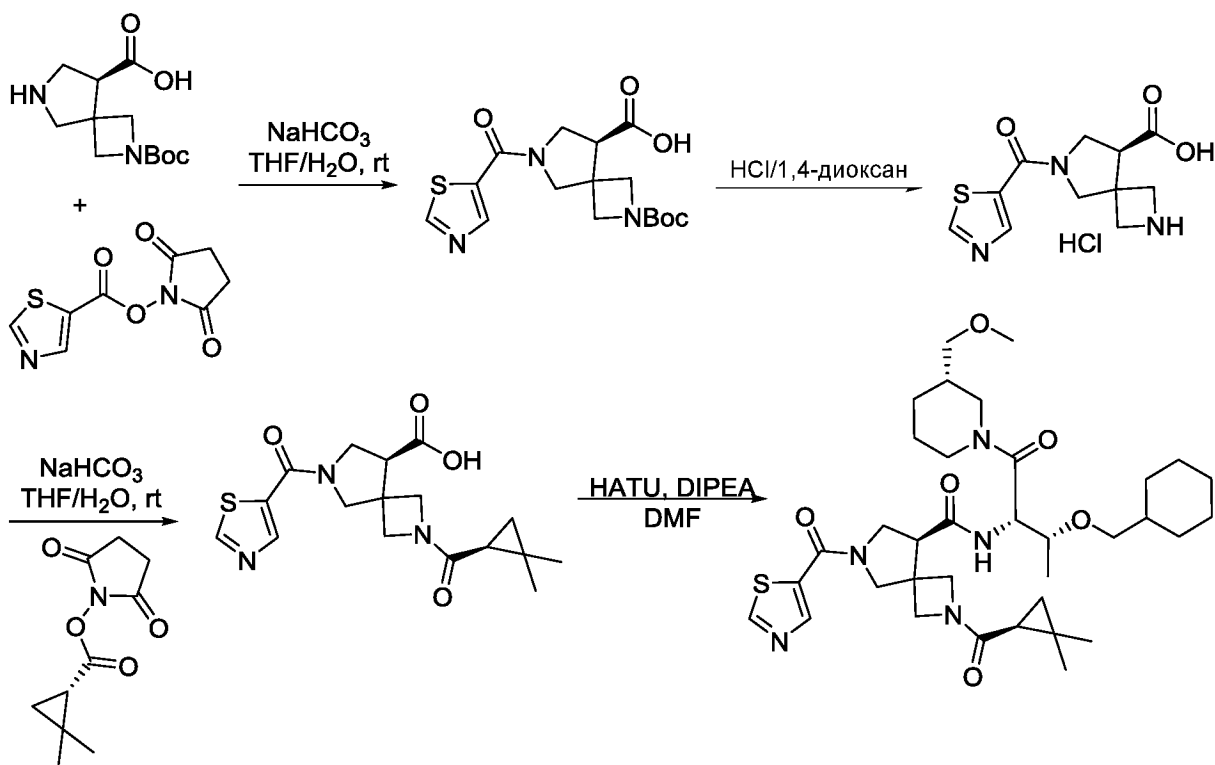
[00425] Стадия 8: К раствору N-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-
25 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-O-(циклогексилметил)-L-треонина (796 мг, 1,26 ммоль), пиперидина (128 мг, 1,51 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (487 мг, 3.77 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7 мл) при 0-5 °C добавляли (2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (573 мг, 1.51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
30 2 часов. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь затем выливали в воду и экстрагировали посредством этилацетата. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с

использованием градиент 3,3 % метанол/дихлорметан, чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-оксо-1-(пиперидин-1-ил)бутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (850 мг, 82 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 701.5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.19-8.23 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.91-4.94 (m, 1H), 3.71-4.41 (m, 10H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 1H), 1.38-1.76 (m, 13H), 1.10-1.24 (m, 11H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.87-0.97 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 1H).

10 **Способ 16В: На примере синтеза I-194В**

[00426] I-194В было получено по той же методике, что и Способ 16А, исходя из Промежуточного соединения 1, вместо Промежуточного соединения 2.

Способ 17А: На примере синтеза I-196А



15 [00427] Стадия 1: К раствору (S)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (см. синтез промежуточного соединения 6) (2 г, 7,80 ммоль) в воде (20 мл) добавляли $NaHCO_3$ (1,3 г, 15,60 ммоль), с последующим добавлением по каплям раствора 2,5-диоксопирролидин-1-ил тиазол-5-карбоксилата (1,7 г, 7,80 ммоль) в ТГФ, и
20 полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

Реакционную смесь затем выливали в воду (5 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (20 мл × 2), чтобы удалить примесь. Водный слой устанавливали до pH 3-4 посредством соляной кислоты (2 н.) и экстрагировали посредством 10 % метанола в дихлорметане (20 мл×5). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенной (S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (2,4 г, выход 84 %), которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z 311.8 [M-56]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 4.12-4.18 (m, 3H), 3.75-4.05 (m, 6H), 3.22-3.27 (m, 1H), 1.44 (d, J = 5.6 Гц, 9H).

[00428] Стадия 2: К раствору (S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (2,4 г, 6,53 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли хлорид водорода в диоксане (4,0 М, 20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенной (S)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоновой кислоты, которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z 267.8 [M+H]⁺.

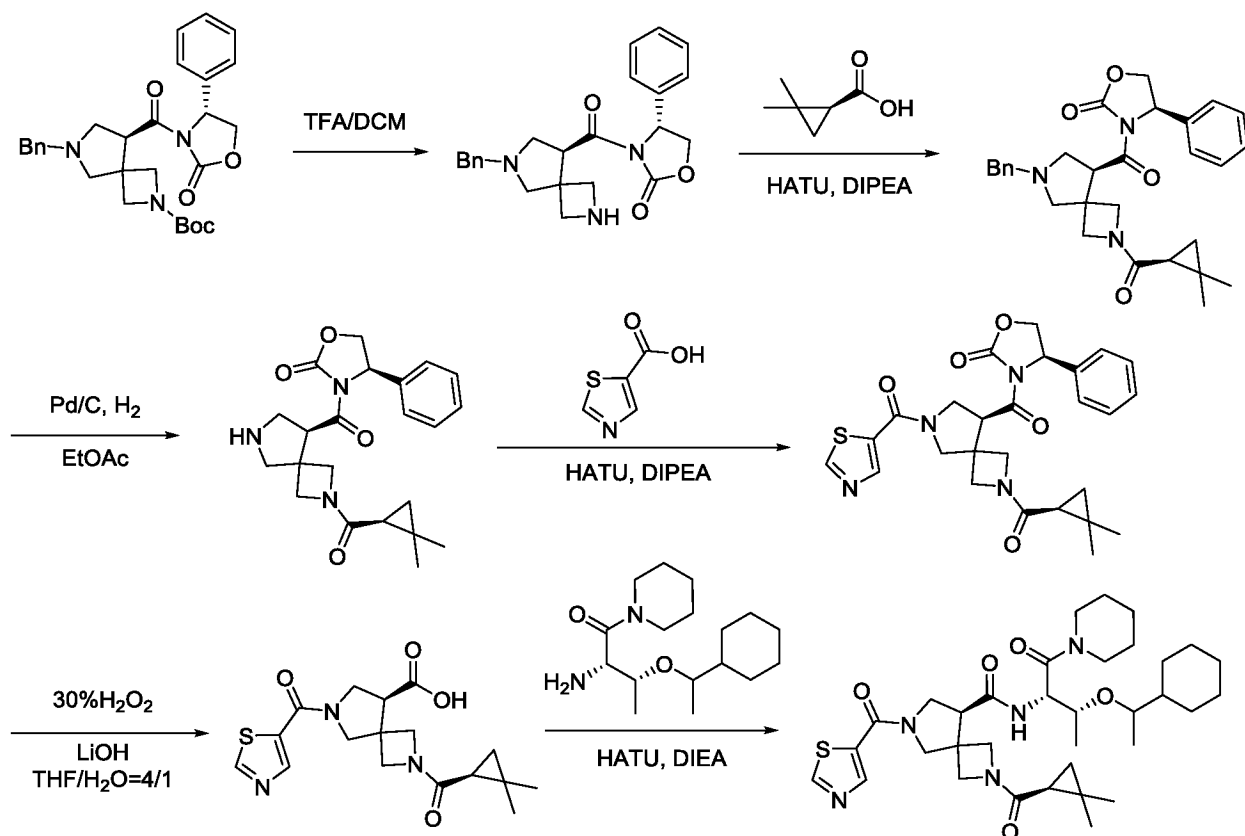
[00429] Стадия 3: К раствору (S)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (неочищенная) в воде (20 мл) добавляли NaHCO₃ (2,7 г, 32,66 ммоль), с последующим добавлением по каплям раствора (S)-2,5-диоксопирролидин-1-ил-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (1,3 г, 6,53 ммоль) в ТГФ, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем выливали в воду (5 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (20 мл × 2), чтобы удалить примеси. Водный слой устанавливали до pH 3-4 посредством соляной кислоты (2 н.) и экстрагировали посредством 10 % метанола в дихлорметане (20 мл × 5). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенной (S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (1,6 г, выход 67 % за две стадии), которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z 364.0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 3.83-4.49 (m, 9H), 3.26-3.31 (m, 1H), 1.16-1.18 (m, 7H), 0.81-0.84 (m, 1H).

[00430] Стадия 4: К раствору неочищенной (S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (1,6 г, 4,35 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли (2S,3R)-2-амино-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)бутан-1-она гидрохлорид (1,7 г, 4,79 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,3 мл, 13,06 ммоль), и (2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (2,2 г, 5,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем выливали в воду (30 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (30 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 50 % этилацетат/гексан с 10 % метанолом, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропанкарбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (I-196A) (1,9 г, выход 64 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 672.4 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.39 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 3.84-4.43 (m, 11H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 3H), 3.20-3.28 (m, 5H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 8H), 1.41-1.53 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 12H), 1.05-1.08 (m, 1H), 0.91-0.99 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 1H).

Способ 17В: На примере синтеза I-196В

[00431] I-196В было получено по той же методике, что и Способ 17А, исходя из (R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты.

Способ 18: На примере синтеза I-284



[00432] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (S)-6-бензил-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 11) (1.1 г, 2.2 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить неочищенный (R)-3-((S)-6-бензил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-он (876 мг, 100 %), который использовали непосредственно в следующей стадии.

[00433] Стадия 2: К раствору (S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (274 мг, 2.4 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HATU (1,3 г, 3,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (876 мг, 2.2 ммоль) и DIPEA (1.1 г, 8,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством DCM (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петр. эфир:EtOAc = от 3:1 до DCM/EtOAc = 3:1), чтобы получить (R)-3-((S)-6-бензил-2-((S)-2,2-

диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-он (900 мг, 82 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 488.1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.44 - 7.24 (m, 10H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.50 - 3.48 (m, 9H), 3.21 - 2.53 (m, 3H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 2.8$ Гц, 3H), 1.03 (d, $J = 24.4$ Гц, 3H), 0.87 - 0.82 (m, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 1H).

[00434] Стадия 3: К раствору (S)-4-бензил-3-((S)-6-бензил-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (1.0 г, 2.1 ммоль) в EtOAc (8 мл) добавляли 10 % Pd/C (400 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 24 ч. Конверсия была около 50 %. Смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток повторно растворяли в EtOAc (8 мл) и добавляли другую партию 10 % Pd/C (400 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение еще 24 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, чтобы получить (R)-3-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-он (800 мг, 98 %), который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 398.1 [M+H]^+$.

[00435] Стадия 4: К раствору 1-бензил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1.63 г, 12.6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли HATU (5,75 г, 15,1 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (S)-4-бензил-3-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-он (5 г, 12,6 ммоль) и DIPEA (4,88 г, 37,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 ч. Смесь разбавляли с водой (50 мл), экстрагировали посредством DCM (150 мл \times 2) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM:MeOH = 30:1), чтобы получить (R)-3-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-он (4,2 г, 66 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 509.2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.44 - 8.28 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 10H), 5.36 (d, $J = 4.4$ Гц, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 4H), 4.21 - 4.01 (m, 3H), 3.97 -

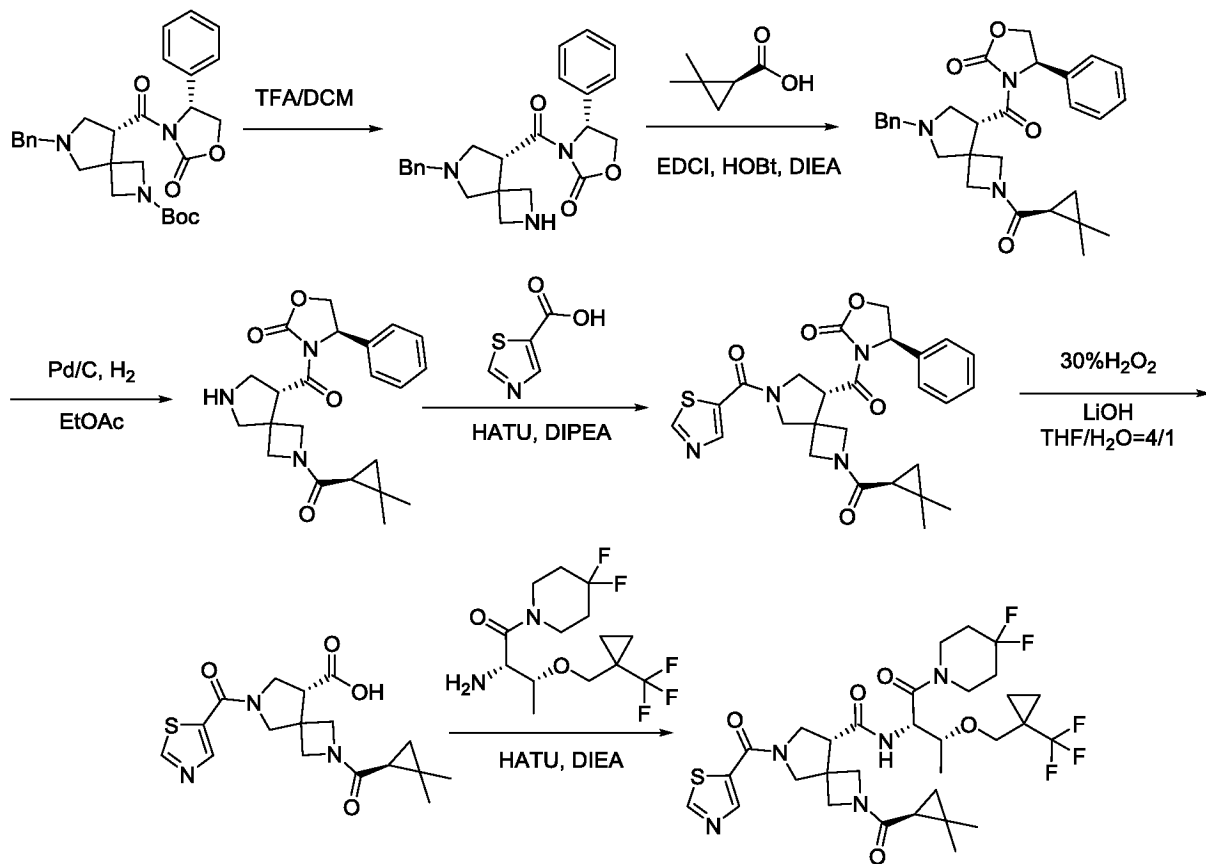
3.56 (m, 5H), 3.18 - 2.84 (m, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 5H), 1.14 - 1.02 (m, 7H), 0.86 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 0.69 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H).

[00436] Стадия 5: К раствору (S)-4-бензил-3-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-
5 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)оксазолидин-2-она (1 г, 2 ммоль) в смеси ТГФ/Н₂О (8 мл/1 мл) при 0 °С добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (168 мг, 4 ммоль) в Н₂О (0,5 мл) и 30 % Н₂О₂ (567 мл, 567 ммоль) в Н₂О (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч., затем разбавляли с
10 водой (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (30 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1 М HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством EtOAc (60 мл × 3). Объединенные органические слои промывали
рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенную (S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-
карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновую кислоту (438 мг, 61 %) в виде
15 твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 364.1$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 4.37 - 3.70 (m, 9H), 1.39 - 1.36 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 6H), 0.90 - 0.84 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 1H).

[00437] Стадия 6: К раствору (S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-
20 карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (44 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли HATU (42 мг, 0,11 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли (2S,3R)-2-амино-3-(1-циклогексилэтокси)-1-(пиперидин-1-ил)бутан-1-
он (30 мг, 0,10 ммоль) и DIPEA (39 мг, 0,30 ммоль), и реакцию смесь
25 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли с водой (10 мл) и экстрагировали посредством DCM (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с помощью преп.
ВЭЖХ, чтобы получить (8S)-N-((2S,3R)-3-(1-циклогексилэтокси)-1-оксо-1-
30 (пиперидин-1-ил)бутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-284**) (16 мг, 25 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 642.5$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.40 - 8.24 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.20 -

3.64 (m, 9H), 3.53 - 3.45 (m, 5H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 1.66 - 1.29 (m, 13H), 1.12 - 0.86 (m, 18H), 0.67 (s, 1H).

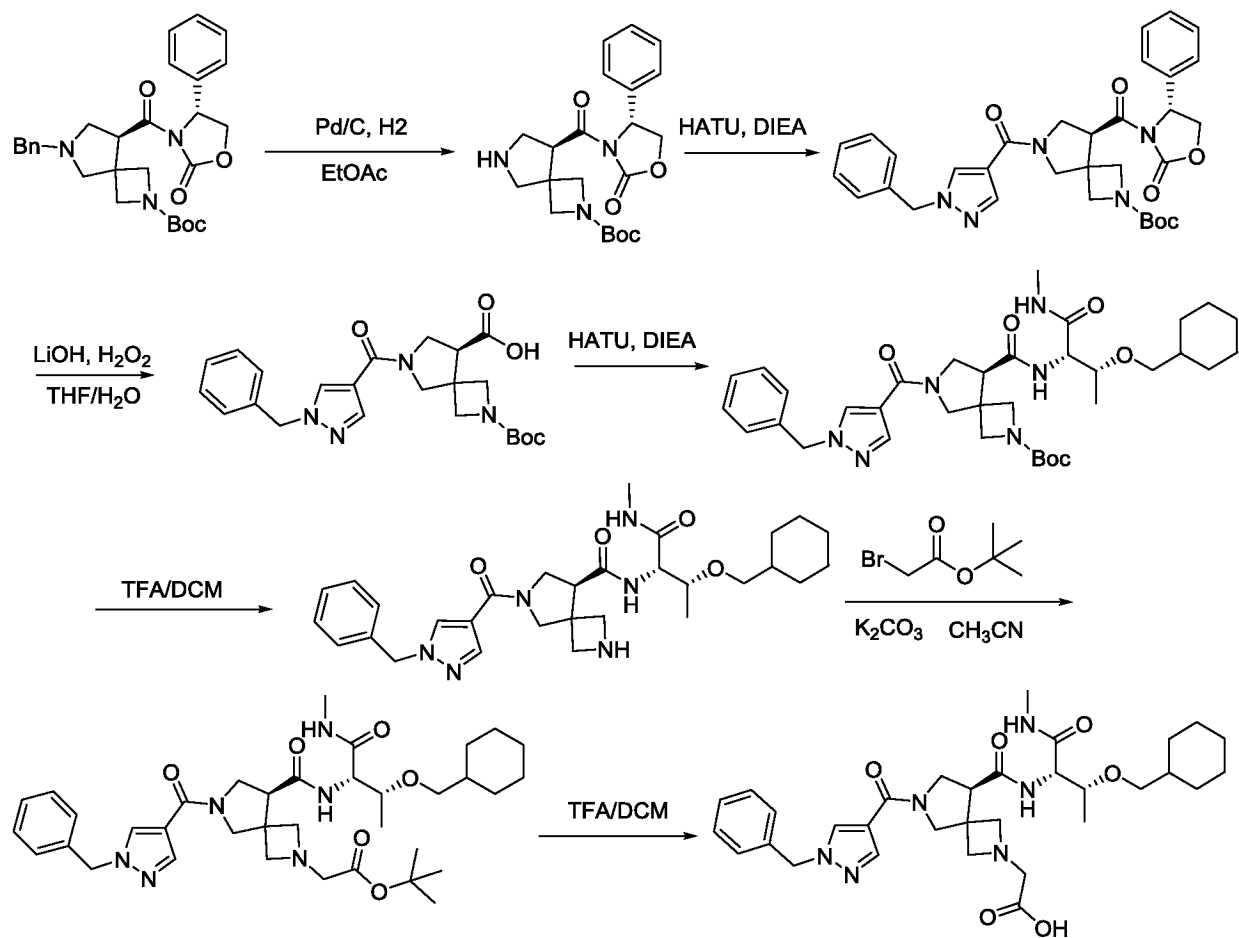
Способ 19: На примере синтеза I-291



5

[00438] I-291 было получено по той же методике, что и Способ 18, исходя из Промежуточного соединения 12.

Способ 20: На примере синтеза I-294



[00439] Стадия 1: К раствору *трет*-бутил (S)-6-бензил-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-дизаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата

5 (Промежуточное соединение 11) (1 г, 2.0 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли 10 % Pd/C (300 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 48 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный *трет*-бутил (S)-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-дизаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (800 мг, 100 %), который использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z = 402.2 [M+H]^+$.

15 [00440] Стадия 2: К раствору 1-бензил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (2,2 г, 11.0 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли HATU (4.79 г, 12,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли *трет*-бутил (S)-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-дизаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (4,2 г, 10,5 ммоль) и DIPEA (2.03 г, 15.75 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: DCM:MeOH = 30:1), чтобы получить *трет*-бутил (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (4,7 г, 77 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 586.3$ [M+H]⁺.

[00441] Стадия 3: К раствору *трет*-бутил (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (100 мг, 0.17 ммоль) в смеси ТГФ и H₂O (3 мл/0,25 мл) при 0 °C добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (10 мг, 0,43 ммоль) в воде (0,25 мл) и 30 % H₂O₂ (12 мг, 0,34 ммоль) в воде (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч., затем разбавляли с водой (15 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (30 мл). Водный слой собирали и подкисляли посредством 1M HCl до pH ~ 2 и экстрагировали посредством EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенную (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоновую кислоту (50 мг, 66 %) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 441.2$ [M+H]⁺.

[00442] Стадия 4: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (100 мг, 0.227 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HATU (103 мг, 0,272 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (2S,3R)-2-амино-3-(циклогексилметокси)-N-метилбутанамида гидрохлорид (52 мг, 0,227 ммоль) и DIPEA (117 мг, 0,908 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: DCM:MeOH = 30:1), чтобы получить *трет*-бутил (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-

оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (114 мг, 78 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС $m/z = 651.4 [M+H]^+$.

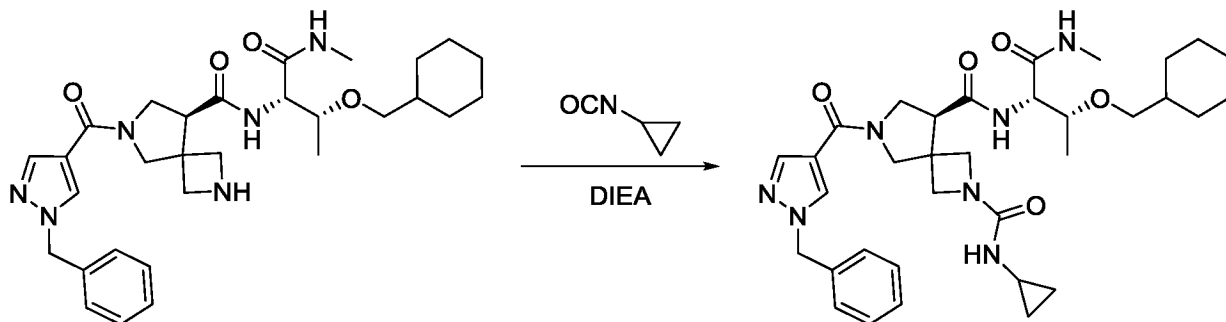
5 [00443] Стадия 5: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (50 мг, 0.077 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (42 мг, 100 %), который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 551.3 [M+H]^+$.

15 [00444] Стадия 6: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (85 мг, 1,54 ммоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (30 мг, 1,54 ммоль) и K₂CO₃ (85 мг, 6,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью 20 преп. ТСХ (элюент: DCM/MeOH = 30:1), чтобы получить *трет*-бутил 2-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)ацетат (25 мг, 24 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z = 665.50 [M+H]^+$.

25 [00445] Стадия 7: К раствору *трет*-бутил 2-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)ацетата (25 мг, 0,37 ммоль) в DCM (0,6 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить 2-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)уксусную кислоту (I-294) (11 мг, 50 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 609.4 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.36 - 8.28 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 5H), 5.38 - 5.33 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m,

1H), 3.92 - 3.44 (m, 11H), 3.38 - 3.32 (m, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 5H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.20 - 1.04 (m, 6H), 0.89 - 0.79 (m, 2H).

Способ 21: На примере синтеза I-268



[00446] К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-

дiazаспи́ро[3.4]октан-8-карбоксамид (см. **Способ 20 - Стадия 5**) (42 мг, ммоль)

в ТГФ (1 мл) добавляли циклопропилизотиоцианат (6 мг, 0,076 ммоль) и DIEA (29

10 мг, 0,229 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2

ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ,

чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N8-((2S,3R)-3-

(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-N2-циклопропил-2,6-

15 diaзаспи́ро[3.4]октан-2,8-дикарбоксамид (25 мг, 51 %) в виде твердого вещества

белого цвета. ЖХМС $m/z = 634.3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.38-

8.33 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 6.43 (d,

$J=3.2$ Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.26 - 4.24 (m, 1H), 3.98 - 3.71 (m, 6H), 3.67 - 3.57 (m,

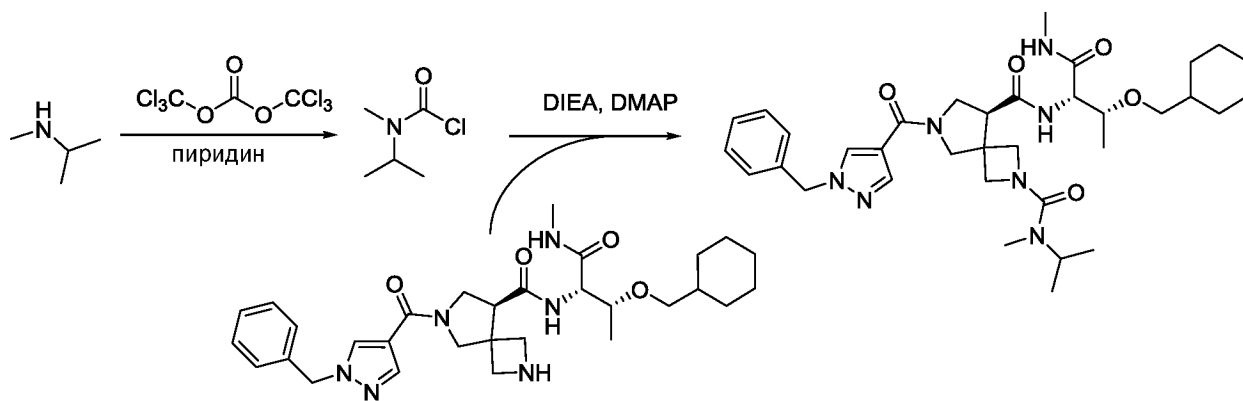
3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m,

3H), 2.42 - 2.39 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 5H), 1.45 - 1.43 (m, 1H), 1.19 - 1.09 (m,

20 3H), 1.04 - 1.01 (m, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.54 - 0.51 (m, 2H), 0.33 - 0.32 (m,

2H).

Способ 22: На примере синтеза I-274

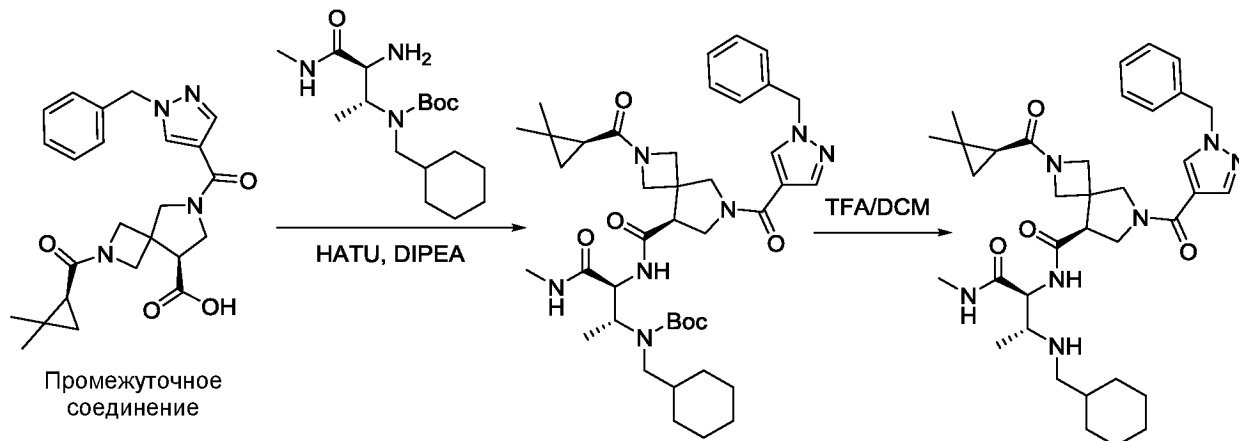


[00447] Стадия 1: К раствору N-метилпропан-2-амина (100 мг, 1,37 ммоль) и пиридина (215,2 мг, 2,72 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) при 0 °С добавляли раствор трифосгена (202 мг, 0,68 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли с 0,1 н. HCl (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный изопропил(метил)карбаминохлорид (110 мг, 59%), который использовали непосредственно в следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3.16 (p, *J* = 6.4 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H).

[00448] Стадия 2: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (см. Способ 20 - Стадия 5) (50 мг, 0.09 ммоль), DIEA (23,5 мг, 0.18 ммоль) и DMAP (1,0 мг, 0,009 ммоль), в безводном DCM (0.5 мл) при 0 °С, добавляли раствор изопропил(метил)карбаминохлорида (18,3 мг, 0.136 ммоль) в безводном DCM (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N8-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-N2-изопропил-N2-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксамид (35 мг, 43%). ЖХМС *m/z* = 650.50 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.35 (d, *J* = 21.4 Гц, 1H), 8.14 (t, *J* = 7.0 Гц, 1H), 7.81 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.44 - 7.19 (m, 5H), 5.35 (d, *J* = 2.2 Гц, 2H), 4.27 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Гц, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 1H),

3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Гц, 1H), 2.57 (dd, $J = 13.8, 3.4$ Гц, 6H), 1.63 (q, $J = 13.8, 12.6$ Гц, 5H), 1.42 (d, $J = 10.2$ Гц, 1H), 1.21 - 1.08 (m, 3H), 1.05 - 0.98 (m, 9H), 0.84 (t, $J = 11.8$ Гц, 2H).

Способ 23: На примере синтеза I-269



5

[00449] Стадия 1: *tert*-бутил ((2R,3S)-3-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоксамидо)-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)(циклогексилметил)карбамат синтезировали из (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (**Промежуточное соединение 4**) и *tert*-бутил ((2R,3S)-3-амино-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)(циклогексилметил)карбамата в соответствии с методикой, изложенной в способе 2A с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов и/или промежуточных соединений, описанных в другом месте. ЖХМС $m/z = 746.4$ [M+H]⁺.

10

15

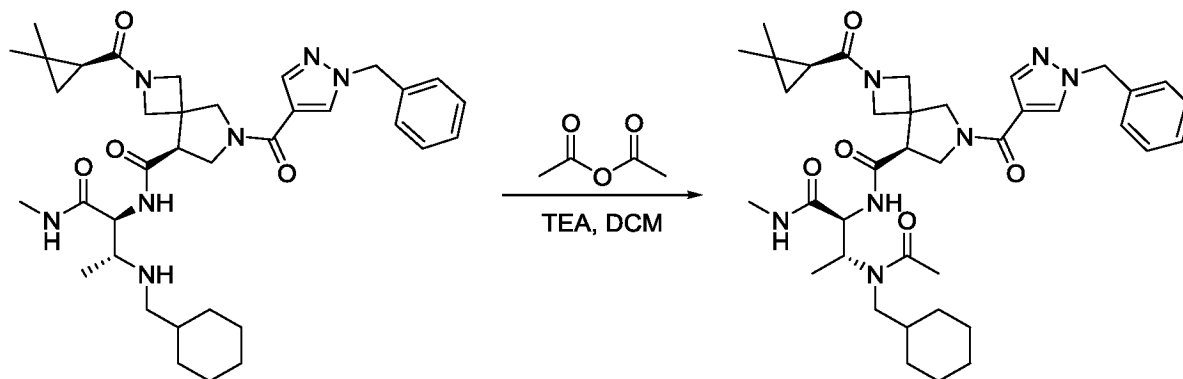
[00450] Стадия 2: (S)-6-(1-Бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-((циклогексилметил)амино)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-269**) синтезировали из *tert*-бутил ((2R,3S)-3-((S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-8-карбоксамидо)-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)(циклогексилметил)карбамата посредством снятия защиты с использованием соответствующих коммерчески доступных реагентов. ЖХМС $m/z = 646.5$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.41 - 8.31 (m, 3H), 7.87 - 7.78

20

25

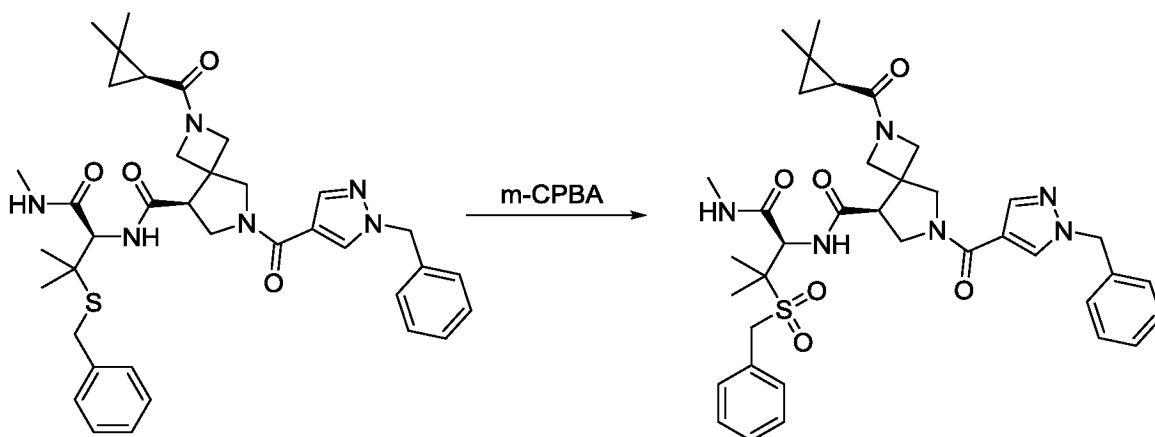
(m, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.23 - 3.94 (m, 4H), 3.86 - 3.63 (m, 4H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 1.82 - 1.56 (m, 6H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.24 - 1.12 (m, 6H), 1.12 - 1.04 (m, 6H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 1H), 0.74 - 0.65 (m, 1H).

5 **Способ 24: На примере синтеза I-273**



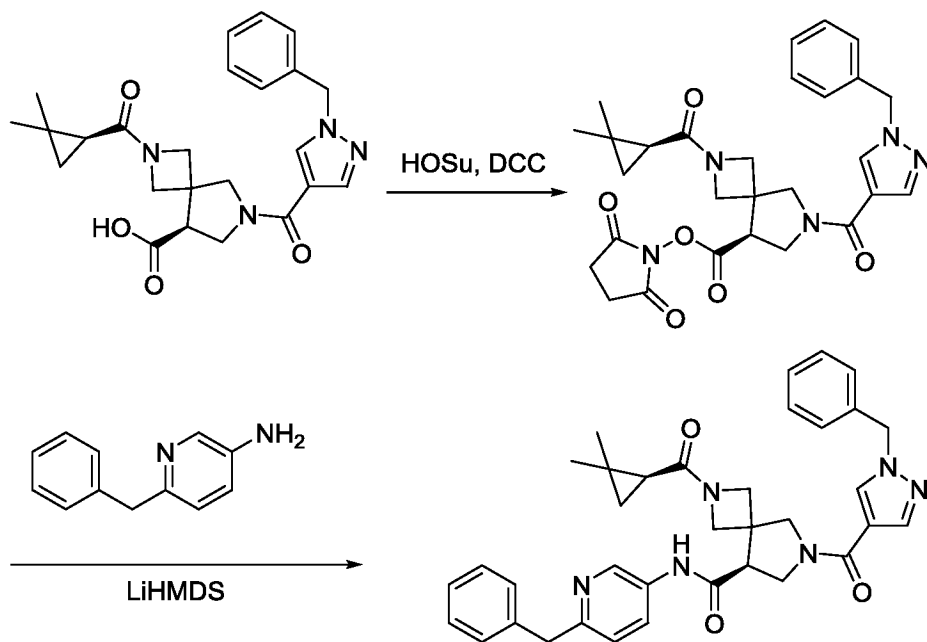
[00451] К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-
((циклогексилметил)амино)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-
диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-**
10 **269, Способ 23**) (50 мг, 0.077 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TEA (16 мг, 0,154
ммоль) и уксусный ангидрид (12 мг, 0,116 ммоль). Реакционную смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли с
водой (20 мл) и экстрагировали посредством DCM (50 мл × 2). Объединенные
органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
15 концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (элюент: DCM /
MeOH = 15 / 1, об./об.), чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-
карбонил)-N-((2S,3R)-3-(N-(циклогексилметил)ацетамидо)-1-(метиламино)-1-
оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-273**) (20 мг, 40 %) в виде твердого
20 вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 688.5 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆)
 δ 8.70 - 8.50 (m, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H),
7.38 - 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.72 - 4.43 (m, 1H), 4.25 - 3.52 (m, 10H), 3.26 -
3.10 (m, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.13 (d, $J = 2.8$ Гц, 1H), 1.99 -
1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 6H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.24 - 1.22 (m, 1H), 1.19 -
25 1.14 (m, 3H), 1.12 - 1.02 (m, 8H), 0.93 - 0.78 (m, 3H), 0.71 - 0.63 (m, 1H).

Способ 25: На примере синтеза I-199



[00452] К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((R)-3-(бензилthio)-3-метил-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (I-171A) (40 мг, 0,06 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли m-CPBA (31 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере N₂ при 0 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((R)-3-(бензилсульфонил)-3-метил-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (I-199) (29 мг, 69 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 703.40 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.79 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 8.47 - 8.27 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 25.8, 8.2 Гц, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 10H), 5.38 - 5.30 (m, 2H), 5.20 - 5.11 (m, 1H), 4.71 (t, *J* = 12.8 Гц, 1H), 4.20 (dd, *J* = 42.4, 10.8 Гц, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.62 (m, 3H), 1.48 (d, *J* = 11.8 Гц, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H), 1.11 (t, *J* = 6.0 Гц, 3H), 1.05 (t, *J* = 4.2 Гц, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 1H), 0.72 - 0.65 (m, 1H).

Способ 26А: На примере синтеза I-139



[00453] Стадия 1: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-
 ((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-
 карбоновой кислоты (**Промежуточное соединение 4**) 45 мг, 0.103 ммоль) в
 5 сухом ТГФ (1 мл) добавляли HOSu (18 мг, 0,155 ммоль) и DCC (25,5 мг, 0.124
 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
 ночи в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат
 концентрировали в вакууме, чтобы получить 2,5-диоксопирролидин-1-ил (S)-6-
 (1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-
 10 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксилат, который использовали непосредственно
 для следующей стадии. ЖХМС $m/z = 534.1 [M+H]^+$.

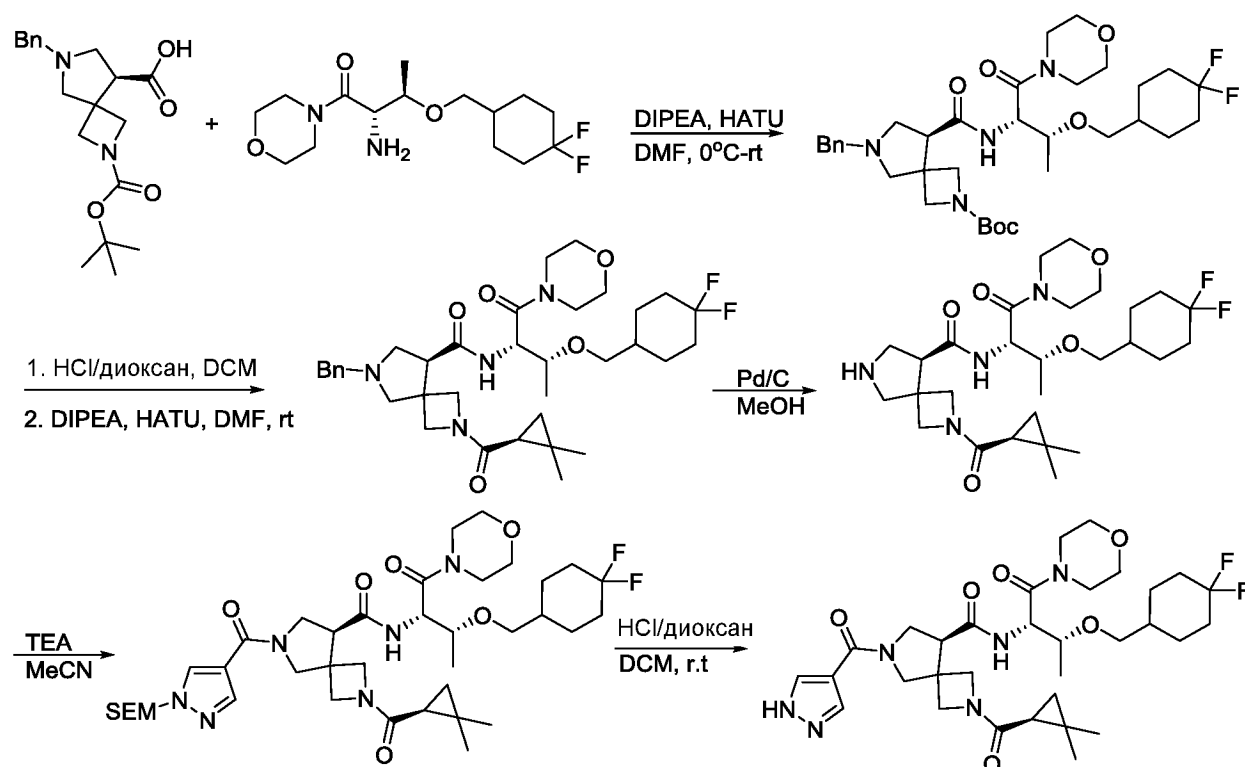
[00454] Стадия 2: К раствору 6-бензилпиридин-3-амина (19 мг, 0,103
 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) добавляли LiHMDS (26 мг, 0,155 ммоль), и
 реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч.
 15 Затем добавляли раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил (S)-6-(1-бензил-1H-
 пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-
 diaзаспиро[3.4]октан-8-карбоксилата (55 мг, 0.103 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл), и
 полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч.
 Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы
 20 получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(6-бензилпиридин-3-ил)-2-
 ((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-
 карбоксамид (3,4 мг, 5 %) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.
 ЖХМС $m/z = 603.0 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.66 - 8.60 (m, 1H),

8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 10H), 5.39 - 5.37 (m, 2H), 4.44 - 4.14 (m, 3H), 4.12 - 3.76 (m, 7H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.11 - 1.09 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 1H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 1H).

5 **Способ 26В: На примере синтеза I-168**

[00455] I-168 было получено по той же методике, что и Способ 26А, исходя из Промежуточного соединения 3, вместо Промежуточного соединения 4.

Способ 27: На примере синтеза I-301



10 [00456] Стадия 1: К раствору (2S,3R)-2-амино-3-((4,4-
 дифторциклогексил)метокси)-1-морфолинобутан-1-она (240 мг, 0,75 ммоль), (S)-
 6-бензил-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой
 15 кислоты (346 мг, 1.0 ммоль), и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (292,5 мг, 2,2
 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли 2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-
 ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (427,8 мг, 1,13 ммоль) при 0-
 5 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали
 20 посредством этилацетата (10 мл × 3). Объединенные органические слои
 промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, и
 концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка,

который очищали методом колоночной хроматографии с использованием градиента 2 % метанола в дихлорметане, чтобы получить *трет*-бутил (S)-6-бензил-8-(((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (270 мг, 60 % выход) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХМС: m/z 649.6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.37 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.25-7.34 (m, 6H), 4.80-4.84 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.46-3.73 (m, 15H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 2.78-2.85 (s, 2H), 2.59-2.61 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.57-1.61 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.10-1.19 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 5.6$ Гц, 3H).

10 [00457] Стадия 2: Смесь (S)-6-бензил-8-(((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (100 мг, 0,15 ммоль) в хлориде водорода в диоксане (4,0 М, 2 мл)-дихлорметан (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1

15 часа, после чего летучие вещества выпаривали под сниженным давлением. Остаток ресуспендировали в N,N-диметилформаиде (2 мл), с последующим последовательным добавлением (S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (16,4 мг, 0,14 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (77,6 мг, 0,6 ммоль) и НАТУ (2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (68,4 мг, 0,18 ммоль) при 0 °C. Полученной смеси давали

20 нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли с водой (10 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (5 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном

25 давлении с получением сырого остатка, который очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента 2,5 % метанол в дихлорметане, чтобы получить (S)-6-бензил-N-(((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-

30 диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (50 мг, 53% выход) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.32-8.43 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 6H), 4.79-4.88 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.85-3.98 (m, 2H), 3.46-3.74 (m, 14H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 1H), 1.90-2.019 (m, 3H), 1.67-1.80 (m, 4H), 1.55-1.60 (m, 1H),

1.30-1.35 (m, 1H), 0.98-1.08 (m, 9H), 0.80-0.84 (m, 1H), 0.63-0.66 (m, 1H). ЖХМС: m/z 645.3 [M+H]⁺.

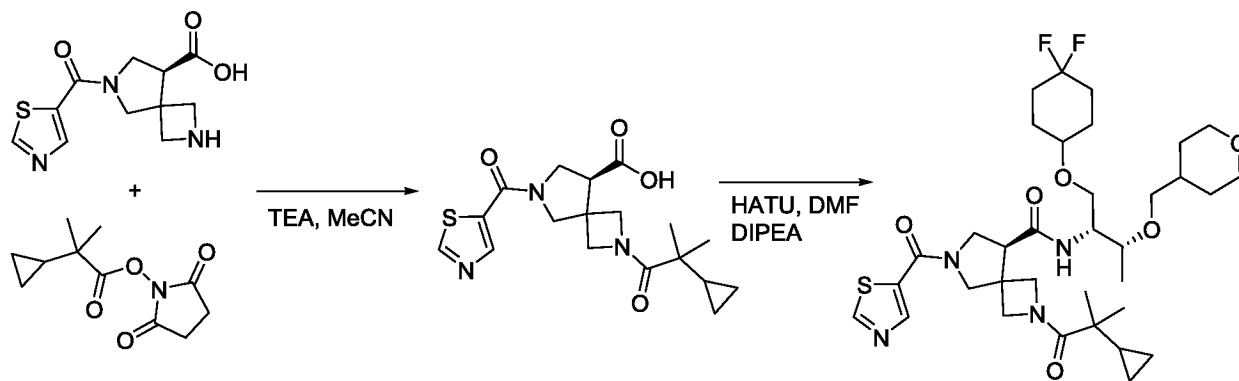
[00458] Стадия 3: К раствору (S)-6-бензил-N-((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (50 мг, 0,078 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли палладий на угле (10 %, 10 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (водородный баллон) в течение 3 часов. Палладий на угле удаляли фильтрованием и промывали метанолом (10 мл x 2); объединенный органический раствор концентрировали под сниженным давлением, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (40 мг, 93% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8.30-8.53 (m, 1H), 4.81-4.88 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.41-3.87 (m, 12H), 3.13-3.29 (m, 5H), 2.87-3.10 (m, 2H), 2.59-2.74 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.68-1.85 (m, 4H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.28-1.35 (m, 1H), 1.04-1.12 (m, 10H), 0.81-0.86 (m, 1H), 0.64-0.69 (m, 1H).

[00459] Стадия 4: К перемешанному раствору (S)-N-((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (40 мг, 0,07 ммоль) и триэтиламина (14,2 мг, 0,14 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ил 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирозол-4-карбоксилат (26,9 мг, 0,08 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь затем концентрировали, чтобы удалить растворитель. Остаток разбавляли с водой (10 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (10 мл x3). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием 7 % метанола в градиенте дихлорметана, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирозол-4-карбонил)-2,6-

диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (26 мг, 46 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: m/z 779.4 $[M+H]^+$.

[00460] Стадия 5: Раствор (S)-N-((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (28 мг, 0,028 ммоль) в хлориде водорода в диоксане (4,0 М, 2 мл)-дихлорметан (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли под сниженным давлением с получением неочищенного остатка, который устанавливали до рН 8-9 водным раствором карбоната натрия и экстрагировали посредством этилацетата (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали под сниженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием градиента 10 % метанол в дихлорметане, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)-1-морфолино-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(1H-пиразол-4-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-301**) (14 мг, 60 % выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: 649.4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 13.20-13.25 (m, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 3.83-4.23 (m, 5H), 3.42-3.81 (m, 11H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.28-3.30 (s, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.54-1.87 (m, 5H), 1.23-1.45 (m, 4H), 1.05-1.45 (m, 9H), 0.84-0.88 (m, 1H), 0.66-0.68 (m, 1H).

Способ 28: На примере синтеза I-333



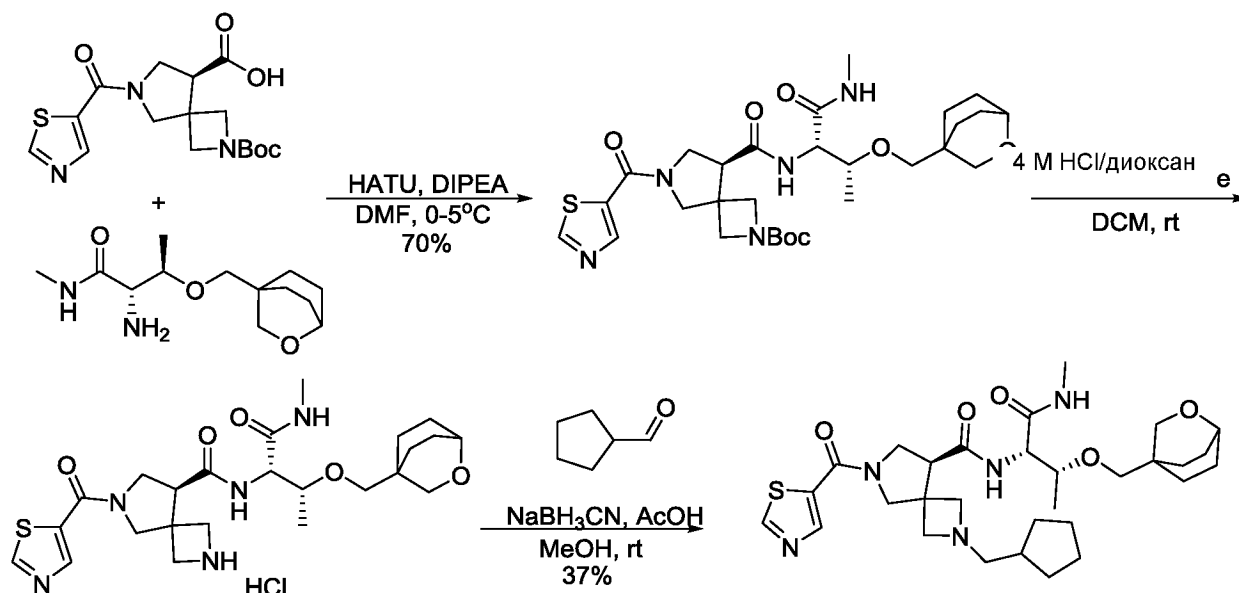
25

[00461] Стадия 1: К перемешанному раствору гидрохлорида (S)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (см.

Способ 17А) (673 мг, 2.22 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли триэтиламин (0,9 мл, 6,66 ммоль), с последующим медленным добавлением раствора 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-циклопропил-2-метилпропаноата (500 мг, 2,22 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем выливали в воду (5 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (10 мл × 2), чтобы удалить некоторую примесь. Водный слой устанавливали до pH 3-4 посредством разбавленной соляной кислоты (2.0 н.) и экстрагировали посредством 10 % метанола в дихлорметане (20 мл × 5). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенной (S)-2-(2-циклопропил-2-метилпропаноил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (0,400 г, 48 %) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS [MH]⁺ 378.3

[00462] Стадия 2: К раствору неочищенной (S)-2-(2-циклопропил-2-метилпропаноил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли (2R,3R)-1-((4,4-дифторциклогексил)окси)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-амин (0,043 г, 0,13 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,1 мл, 0,40 ммоль), и (2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (0,060 г, 0,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (10 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали методом колоночной хроматографии с использованием 10 % метанол в дихлорметане градиент, чтобы получить (S)-2-(2-циклопропил-2-метилпропаноил)-N-((2R,3R)-1-((4,4-дифторциклогексил)окси)-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бутан-2-ил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-333**) (0.028 г, 31 %) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9.06 (s, 1H), 8.26 (d, J = 20.8 Гц, 1H), 7.24-7.18 (m, 0.5H), 4.60-4.38 (m, 2H), 4.18-3.76 (m, 9H), 3.58-3.25 (m, 8H), 3.13-3.08 (m, 1H), 1.92-1.55 (m, 10H), 1.27-1.19 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 10H), 0.39-0.26 (m, 4H). MS [MH]⁺ 681.7

Способ 29: На примере синтеза I-344



- 5 [00463] Стадия 1: К перемешанному раствору (S)-2-(*tert*-
 бутоксикарбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой
 кислоты (см. **Способ 17А**) (0,198 г, 0,54 ммоль), (2S,3R)-3-(2-
 оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-2-амино-N-метилбутанамида (0,145 г,
 0,57 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,140 г, 1,08 ммоль) в N,N-
 10 диметилформамиде (2 мл) при 0-5 °С добавляли HATU (2-(7-Аза-1Н-
 бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат) (0,246 г, 0,65
 ммоль), полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и
 перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь
 выливали в воду (20 мл) и экстрагировали посредством этилацетата (15 мл x 2).
 15 Органические слои собирали, промывали рассолом (20 мл), сушили над
 безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с
 получением сырого остатка, который очищали методом колоночной
 хроматографии с использованием 50 % этилацетата в дихлорметане, содержащем
 градиент 5 % метанола, чтобы получить (S)-*tert*-бутил 8-(((2S,3R)-3-(2-
 20 оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-
 ил)карбамоил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат
 (0,230 г, 70 %) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц,
 CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.48-6.37 (m, 1H), 4.54-4.43

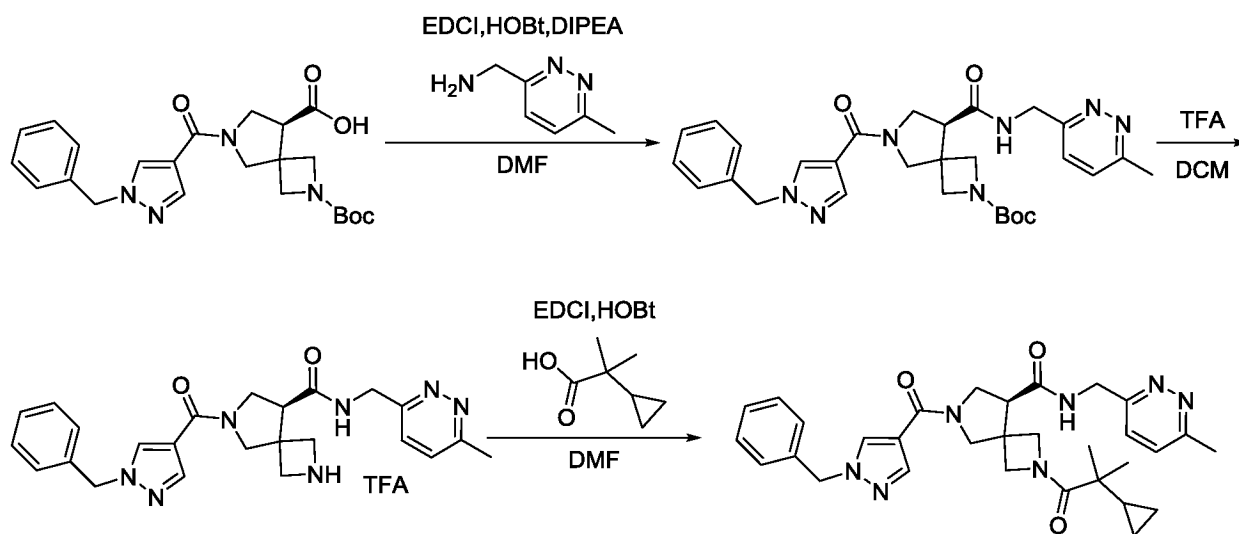
(m, 1H), 4.11-3.81 (m, 10H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 4.8$ Гц, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H).

5 [00464] Стадия 2: К смеси (S)-*трет*-бутил 8-(((2S,3R)-3-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (0,055 г, 0,09 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли хлорид водорода в 1,4-диоксане (4M, 1 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие вещества выпаривали под сниженным давлением, чтобы получить неочищенный гидрохлорид (S)-N-((2S,3R)-3-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

15 [00465] Стадия 3: К смеси гидрохлорида (S)-N-((2S,3R)-3-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (0,09 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли триэтиламин (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К полученной смеси добавляли циклопентанкарбальдегид (0,013 г, 0,14 ммоль) и уксусную кислоту (0,2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., с последующим добавлением цианоборгидрида натрия (0,011 г, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали посредством дихлорметана (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием градиента 10 % метанол в дихлорметане, чтобы получить (S)-N-(((2S,3R)-3-(2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-илметокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(циклопентилметил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (**I-344**) (0,020 г, 37 %) в виде твердого вещества розового цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9.15 (d, $J = 3.2$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.31 (dd, $J = 3.2, 8.8$ Гц, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.92-3.37

(m, 12H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 14.8$ Гц, 3H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.03-1.42 (m, 18H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Гц, 3H). MS: $[M+H]^+$ 588.45.

Способ 30: На примере синтеза I-387



5

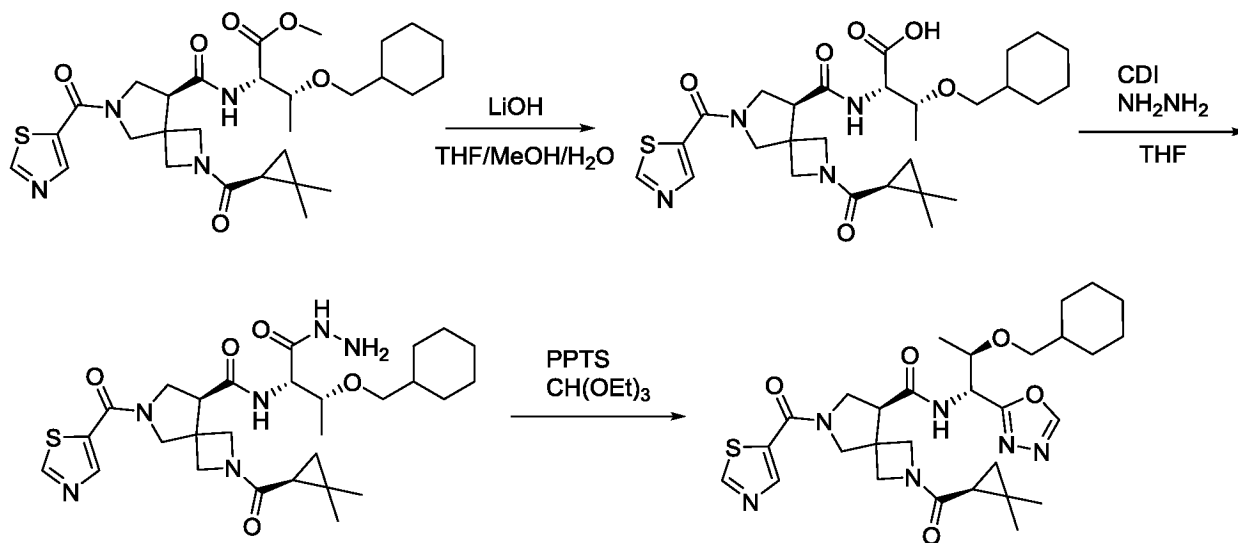
[00466] Стадия 1: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (Способ 20 - Стадия 3) (75 мг, 0,17 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли (6-метилпиридазин-3-ил)метанамин (42 мг, 0,20 ммоль), EDCI (49 мг, 0,26 ммоль), HOBT (34,5 мг, 0,26 ммоль) и DIPEA (88 мг, 0,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч., затем растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью преп. ТСХ (DCM:MeOH = 12:1), чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)карбамоил)-2,6-diazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (25 мг, 26 %) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС $m/z = 546.1 [M+H]^+$.

[00467] Стадия 2: К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-(((6-метилпиридазин-3-ил)метил)карбамоил)-2,6-diazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (25 мг, 0,046 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч., затем растворитель удаляли под сниженным давлением, чтобы получить (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-2,6-diazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат (30 мг, колич.), который использовали непосредственно в следующей стадии.

20

[00468] **Стадия 3:** К раствору (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-
((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид,
2,2,2-трифторацетата (30 мг, 0,045 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли 2-
циклопропил-2-метилпропановую кислоту (7 мг, 0,055 ммоль), EDCI (13 мг,
5 0,068 ммоль), HOBT (9 мг, 0,067 ммоль) и DIPEA (17,4 мг, 0,13 ммоль).
Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч.,
затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.
ВЭЖХ с получением (S)-6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-(2-циклопропил-
2-метилпропаноил)-N-((6-метилпиридазин-3-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-
10 8-карбоксамид (11 мг, 44 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС
 $m/z = 556.4 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.21 (d, $J = 14.0$ Гц, 1H),
8.04-7.74 (m, 3H), 7.40-7.20 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.76 - 3.72 (m, 9H), 3.28-3.16 (m,
1H), 2.76 (s, 3H), 1.08 - 0.87 (m, 7H), 0.52-0.21 (m, 4H).

Способ 31: На примере синтеза I-415



[00469] Метил О-(циклогексилметил)-N-((S)-2-((S)-2,2-
диметилциклопропан
-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-
20 треонинат синтезировали из Промежуточного соединения **11** в соответствии с
методикой, изложенной в способе **18** с использованием соответствующих
коммерчески доступных реагентов и/или промежуточных соединений,
описанных в другом месте. ЖХМС $m/z = 575.3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц,
ДМСО- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.59 - 8.46 (m, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 9.6$

Гц, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 3.96 - 3.55 (m, 11H), 3.06 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 1.65 (d, $J = 12.4$ Гц, 6H), 1.18 - 1.02 (m, 13H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H).

[00470] Стадия 1: К раствору метил О-(циклогексилметил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-
5 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонината (800 мг, 1.39 ммоль) в смеси ТГФ и H₂O (8 мл / 2 мл) добавляли LiOH (67 мг, 2,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем разбавляли с водой (30 мл) и экстрагировали посредством простого эфира (50 мл). Водный
10 слой собирали и подкисляли до pH 2 с помощью 1M HCl и экстрагировали посредством EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить О-(циклогексилметил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-
15 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонин (500 мг, 64 %) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 561.2$ [M+H]⁺.

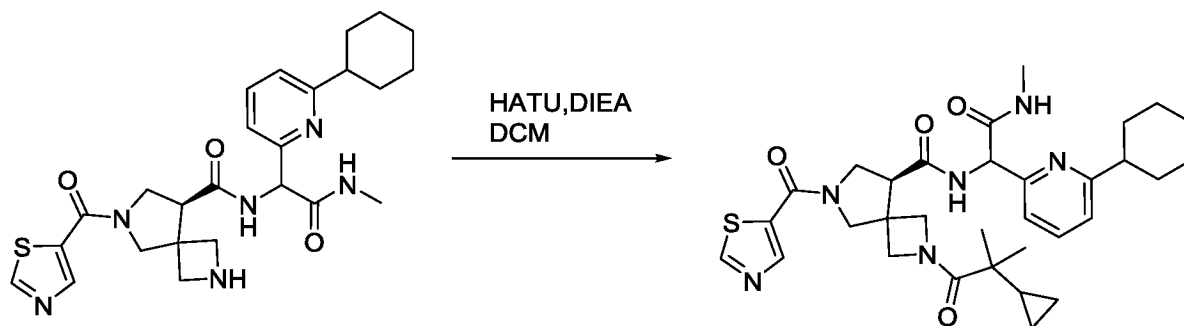
[00471] Стадия 2: К раствору О-(циклогексилметил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-
20 диазаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонина (500 мг, 0,89 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли CDI (180 мг, 1.07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем добавляли NH₂NH₂ (70 мг, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп.
25 ТСХ (DCM/MeOH = 10/1), чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-гидразинил-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-
30 диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (80 мг, 15 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 575.3$ [M+H]⁺.

[00472] Стадия 3: К раствору (S)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-гидразинил-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-
30 диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (80 мг, 0,13 ммоль) в триэтил ортоформате (10 мл) добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (1 мг). Смесь перемешивали при 150 °C в течение 1 ч. в микроволновом

реакторе. Растворитель удаляли под сниженным давлением и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-N-((1S,2R)-2-(циклогексилметокси)-1-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-2-((S)-2,2-

5 диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-
10 диязаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (8,7 мг, 10 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 585.5 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.23 (d, $J = 18.4$ Гц, 2H), 9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.37 (d, $J = 18.6$ Гц, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.25 - 4.00 (m, 4H), 3.95 - 3.78 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 5H), 1.39 - 1.35 (m, 1H), 1.16 - 1.04 (m, 13H), 0.86 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 0.80 - 0.65 (m, 3H).

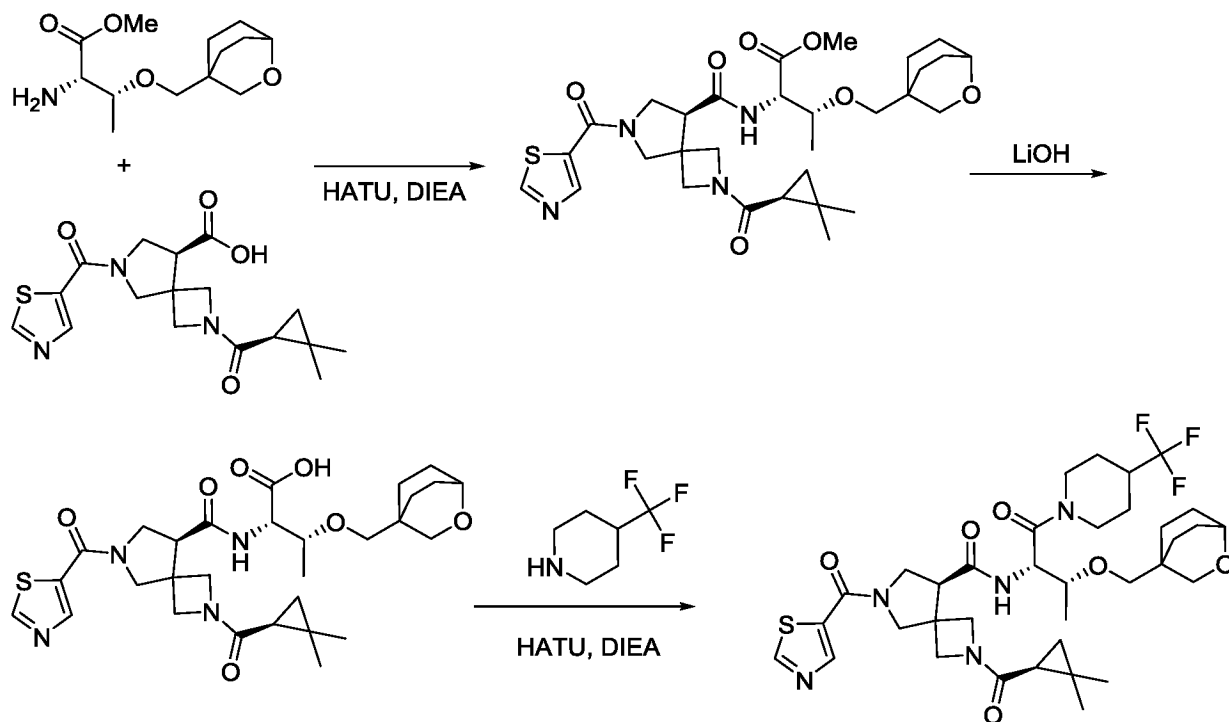
Способ 32: На примере синтеза I-410



[00473] К раствору 2-циклопропил-2-метилпропановой кислоты (7 мг, 0,06 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HATU (23 мг, 0,06 ммоль) и смесь
15 перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (8S)-N-(1-(6-циклогексилпиридин-2-ил)-2-(метиламино)-2-оксоэтил)-6-(тиазол-5-
карбонил)-2,6-диязаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (получен способом, аналогичным **Способу 20**) (29 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (23 мг, 0,06 ммоль), и
20 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2
ч. Смесь разбавляли с водой (10 мл) и экстрагировали посредством DCM (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 ,
фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (8S)-N-(1-(6-циклогексилпиридин-2-ил)-2-
25 (метиламино)-2-оксоэтил)-2-(2-циклопропил-2-метилпропанойл)-6-(тиазол-5-
карбонил)-2,6-диязаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (30 мг, 43 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 512.2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.28 - 9.20 (m, 1H), 9.08 - 8.76 (m, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.65 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 3.63

(m, 6H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 1.89 - 1.68 (m, 5H), 1.53 - 1.17 (m, 5H), 1.04 - 0.71 (m, 7H), 0.47 - 0.05 (m, 4H).

Способ 33: На примере синтеза I-454



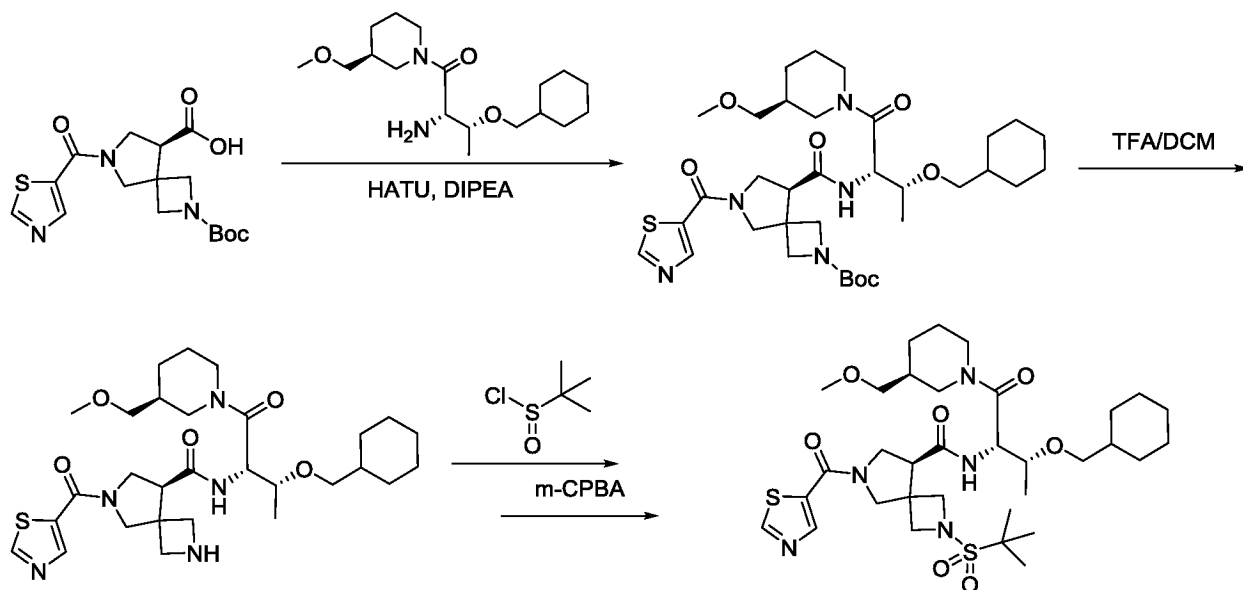
- 5 [00474] Стадия 1: К раствору (S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (см. Способ 17A) (835 мг, 2,3 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли HATU (874 мг, 2,3 ммоль) и DIPEA (742 мг, 5.75 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метил O-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-L-треонинат (600 мг, 2,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали посредством DCM (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: DCM : MeOH = 50 : 1), чтобы получить метил O-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонинат (850 мг, 62 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС *m/z* = 603.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 4.40 - 3.96 (m, 10H), 3.79 - 3.72 (m, 4H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H),
- 10
- 15
- 20

3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 12H), 0.83 - 0.71 (m, 1H).

[00475] Стадия 2: К раствору метил O-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонината (850 мг, 1,41 ммоль) в смеси ТГФ (8 мл), MeOH (2 мл) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH (97 мг, 4,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч., затем разбавляли с водой (50 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (30 мл × 2). Водную фазу подкисляли до pH 2 с помощью 1M HCl и экстрагировали посредством EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, чтобы получить O-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонин (600 мг, 72 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 589.2 [M+H]^+$.

[00476] Стадия 3: К раствору O-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-((S)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбонил)-L-треонина (50 мг, 0,085 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли NATU (32 мг, 0,085 ммоль) и DIPEA (27 мг, 0,213 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем добавляли 4-(трифторметил)пиперидин (14 мг, 0,094 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Растворитель удаляли под сниженным давлением, полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-N-((2S,3R)-3-((2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метокси)-1-оксо-1-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)бутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (20 мг, 33 %). ЖХМС $m/z = 724.4 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.43 - 3.82 (m, 10H), 3.72 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.96 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.57 - 1.36 (m, 5H), 1.21 - 1.10 (m, 9H), 1.05 (s, 1H), 0.79 (m, 1H).

Способ 34: На примере синтеза I-447



[00477] Стадия 1: К раствору (S)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновой кислоты (см. Способ 17А) (200 мг, 0,54 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HATU (205 мг, 0,54 ммоль) и DIPEA (279 мг, 2,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем добавляли (2S,3R)-2-амино-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (176 мг, 0,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с водой (50 мл) и экстрагировали посредством DCM (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью преп. ТСХ (элюент: DCM:MeOH = 20:1), чтобы получить *tert*-бутил (S)-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (250 мг, 68 %) в виде масла желтого цвета. ЖХМС $m/z = 676.3 [M+H]^+$.

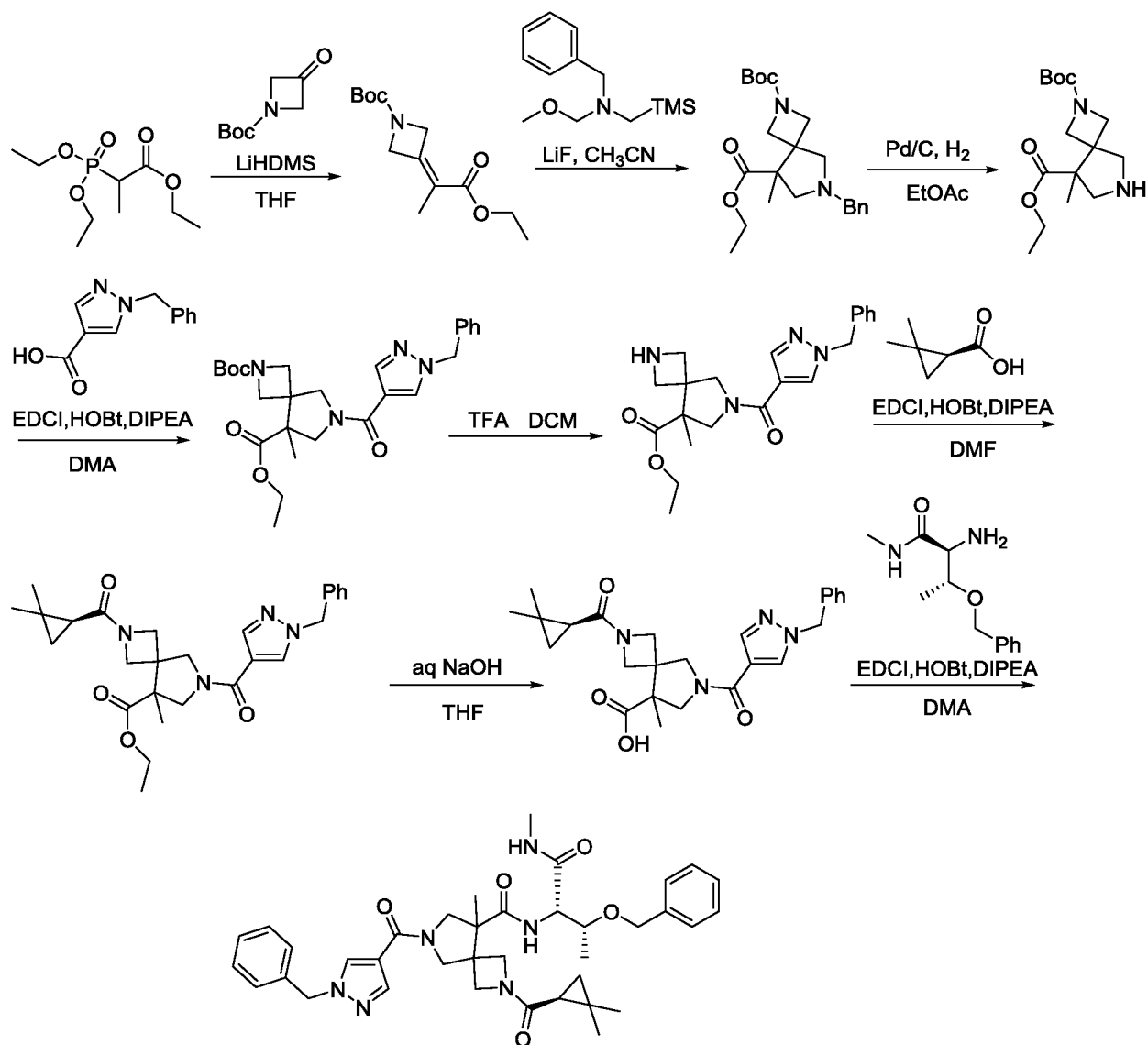
[00478] Стадия 2: К раствору *tert*-бутил (S)-8-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (100 мг, 0,15 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч., затем растворитель удаляли в вакууме, чтобы получить (S)-N-(((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-

диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (85 мг, 100 %) который использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС $m/z = 576.3 [M+H]^+$.

5 [00479] Стадия 3: К раствору (S)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (42 мг, 0,07 ммоль) и ТЕА (28 мг, 0,28 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С добавляли 2-метилпропан-2-сульфинхлорид (10 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем концентрировали и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (8S)-2-(*трет*-бутилсульфинил)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (15 мг, 31 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 680.5 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.24 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 8.49 - 8.30 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 4.12 - 3.32 (m, 12H), 3.27 - 3.10 (m, 7H), 3.07 - 2.74 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 8H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 4H), 1.10 - 1.00 (m, 13H), 0.94 - 0.82 (m, 2H).

20 [00480] Стадия 4: К раствору (8S)-2-(*трет*-бутилсульфинил)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (30 мг, 0,04 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С добавляли *m*-CPBA (8 мг, 0.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем растворитель удаляли и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ, чтобы получить (S)-2-(*трет*-бутилсульфонил)-N-((2S,3R)-3-(циклогексилметокси)-1-((S)-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)-6-(тиазол-5-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид (16 мг, 52 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z = 696.5 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.29 - 9.23 (m, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.44 - 8.30 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 1H), 4.17 - 3.36 (m, 12H), 3.28 - 3.08 (m, 7H), 3.06 - 2.74 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 8H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.00 (m, 16H), 0.92 - 0.79 (m, 2H).

30 **Способ 35: На примере синтеза I-498**



[00481] **Стадия 1:** Раствор LiHMDS (1М в ТГФ, 4.2 мл, 4.2 ммоль) добавляли по каплям к раствору этил 2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (1,0 г, 4,2 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 мин. добавляли раствор *трет*-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (647 мг, 3,8 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20 % EtOAc/PE), чтобы получить *трет*-бутил 3-(1-этокси-1-оксопропан-2-илиден)азетидин-1-карбоксилат (552 мг, 52 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z =$

256.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4.60 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.67 - 1.65 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H)

5 [00482] Стадия 2: К раствору *трет*-бутил 3-(1-этокси-1-оксопропан-2-илиден)азетидин-1-карбоксилата (540 мг, 2,1 ммоль) и LiF (165 мг, 6,3 ммоль) в ACN (10.0 мл) по каплям добавляли *N*-бензил-*N*-(метоксиметил)-2-(триметилсилил)этан-1-амин (603 мг, 2.5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30 % EtOAc/PE), чтобы получить 2-(*трет*-бутил) 8-этил 6-бензил-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (378 мг, 44 %). ЖХМС *m/z* = 389.2 [M+H]⁺.

15 [00483] Стадия 3: К раствору 2-(*трет*-бутил) 8-этил 6-бензил-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (378 мг, 0,97 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) добавляли Pd/C (10 %, 100 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч. при 50 °C в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под сниженным давлением, чтобы получить 2-(*трет*-бутил) 8-этил 8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (234 мг, 88 %).

20 [00484] Стадия 4: К раствору 2-(*трет*-бутил) 8-этил 8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (224 мг, 0.75 ммоль) в DMA (3.0 мл) добавляли 1-бензил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (183 мг, 0,9 ммоль), EDCI (216 мг, 1,1 ммоль), HOBT (122 мг, 0,9 ммоль) и DIPEA (292 мг, 2,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и водный слой экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5 % MeOH/DCM), чтобы получить 2-(*трет*-бутил) 8-этил 6-(1-бензил-1H-пиразол-4-карбонил)-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (190 мг, 52 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС *m/z* = 427.2 [M+H-56]⁺

30

[00485] **Стадия 5:** К раствору 2-(*трет*-бутил) 8-этил 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (190 мг, 1.93 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч., затем растворитель удаляли под сниженным давлением, чтобы получить этил 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксилат (151 мг, колич.).

[00486] **Стадия 6:** Осуществляли с использованием подобного способа как описано для синтеза 2-(*трет*-бутил) 8-этил 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (**Стадия 4 Способа 35**), с использованием (S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоновой кислоты. ЖХМС $m/z = 479.4$ [M+H]⁺.

[00487] **Стадия 7:** К раствору этил 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксилата (112 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (1.0 мл) добавляли 10 % водный NaOH (4.0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч., затем растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток разбавляли с водой и pH устанавливали до ~1 путем добавления 1M HCl. Водный слой экстрагировали посредством EtOAc три раза и объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, чтобы получить 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоновую кислоту (105 мг, колич.) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ЖХМС $m/z = 451.3$ [M+H]⁺.

[00488] **Стадия 8:** Осуществляли с использованием подобного способа, как описано для синтеза 2-(*трет*-бутил) 8-этил 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилата (**Стадия 4 Способа 35**) с получением 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-N-((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-((S)-2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-8-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоамида (**I-498**) после очищения с помощью преп. ВЭЖХ. ЖХМС $m/z = 655.5$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.27 - 8.17 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 10H), 5.35 (d, $J = 11.3$ Гц, 2H), 4.70 - 3.58 (m, 13H), 2.72 (t, $J = 2.8$ Гц, 3H), 1.49 - 1.25 (m, 6H), 1.22 - 1.15 (m, 4H), 1.10 - 1.02 (m, 3H), 0.78 - 0.73 (m, 1H).

Таблица 2. Данные о характеристиках типичных соединений

[00489] Таблица 2 ниже содержит данные о характеристиках соединений Таблицы 1. Кроме того, в Таблице 2 описан способ Примера 2, который лучше всего описывает процесс, с помощью которого было получено каждое соединение Таблицы 1. Соответствующие реагенты, исходные материалы, условия и модификации примерного способа синтеза, необходимые для синтеза соединений Таблицы 1, будут очевидны специалисту в данной области. Значения ЖХМС показаны как [M+H]⁺, если не указано иное.

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-1	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.60 – 6.99 (m, 10H), 5.37 (s, 2H), 4.70 – 4.30 (m, 4H), 4.27 – 3.58 (m, 10H), 2.73 (s, 3H), 1.48 – 1.29 (m, 1H), 1.19 – 1.07 (m, 6H), 1.03 (s, 1H), 0.83 – 0.67 (m, 1H).	627.4
I-2	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 17.1 Гц, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 10.1 Гц, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.59 – 3.37 (m, 13H), 2.78 – 2.70 (m, 3H), 1.22 – 0.99 (m, 11H), 0.82 – 0.73 (m, 1H).	565.4
I-3A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 16.6 Гц, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.8 Гц, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 16.8, 4.8 Гц, 10H), 5.39 – 5.35 (m, 2H), 4.62 – 4.43 (m, 3H), 4.15 – 3.75 (m, 10H), 2.73 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 3H).	645.5
I-3B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.27 (m, 2H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 10H), 5.75 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.59 – 4.27 (m, 3H), 4.07 – 3.36 (m, 11H), 2.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 1.37 (s, 10H), 1.28 – 1.22 (m, 4H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 20.2, 6.2 Гц, 3H).	645.5
I-4A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.23 – 8.12 (m, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 4.52 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 3.73 (m, 9H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.03 (ddt, <i>J</i> = 38.0, 17.0, 8.6 Гц, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 3H), 2.07 – 1.75 (m, 4H), 1.24 – 1.13 (m, 6H), 1.09 – 1.03 (m, 3H).	655.5
I-4B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 19.0 Гц, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 2H), 4.69 – 4.29 (m, 4H), 4.24 – 3.71 (m, 9H), 3.16 – 3.01 (m, 1H), 2.76 – 2.70 (m, 3H), 2.04 – 1.86 (m, 4H), 1.22 – 1.10 (m, 6H), 1.06 (s, 3H).	655.4
I-5	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 4.73 – 4.36 (m, 4H), 4.29 –	550.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.69 (m, 9H), 3.40 (s, 1H), 2.74 (dd, $J = 7.0$, 4.4 Гц, 3H), 1.52 – 1.33 (m, 1H), 1.25 – 1.09 (m, 9H), 1.03 (s, 1H), 0.77 (s, 1H).	
I-6	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 22.2$ Гц, 1H), 7.74 – 7.42 (m, 4H), 7.40 – 7.23 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.73 – 3.77 (m, 12H), 3.42 (s, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 3H), 1.53 – 1.36 (m, 1H), 1.25 – 1.08 (m, 9H), 1.06 – 1.00 (m, 1H), 0.82 – 0.74 (m, 1H).	666.5
I-7	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (d, $J = 22.2$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 14.6$ Гц, 1H), 7.42 – 7.17 (m, 10H), 5.37 (s, 2H), 4.67 – 4.27 (m, 3H), 4.25 – 3.58 (m, 9H), 3.29 – 3.08 (m, 2H), 1.43 – 1.32 (m, 1H), 1.20 – 1.08 (m, 9H), 1.02 (s, 1H), 0.79 – 0.67 (m, 1H).	584.4
I-8A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.26 – 8.11 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43 – 7.21 (m, 10H), 5.45 – 5.28 (m, 2H), 4.67 – 4.55 (m, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 4.40 – 3.72 (m, 9H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.13 – 1.87 (m, 2H), 1.43 – 1.13 (m, 4H), 0.93 (s, 1H), 0.50 (s, 2H), 0.13 (s, 2H).	627.4
I-8B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.32 – 8.12 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 18.8$ Гц, 1H), 7.42 – 7.17 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.65 – 4.52 (m, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 4.35 – 3.64 (m, 8H), 3.37 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.14 – 1.93 (m, 2H), 1.47 – 0.80 (m, 6H), 0.51 (s, 2H), 0.16 (s, 2H).	627.4
I-9	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.15-8.27 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 10H), 5.38-5.40 (m, 2H), 4.56-4.70 (m, 2H), 4.20-4.51 (m, 4H), 3.80-4.13 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 1.42-1.48 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.18-1.28 (m, 4H), 1.11-1.18 (m, 4H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.75-0.79 (m, 1H).	628.6
I-10	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.18 – 8.02 (m, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 5H), 4.67 – 4.55 (m, 1H), 4.52 – 3.73 (m, 13H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 3H), 1.99 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.49 – 1.27 (m, 2H), 1.26 – 0.93 (m, 15H), 0.82 – 0.69 (m, 1H).	647.5
I-11	13	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.38 – 8.26 (m, 1H), 8.18 – 7.90 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 5.62 (s, 2H), 4.67 – 4.31 (m, 4H), 4.30 – 3.77 (m, 9H), 3.42 (s, 1H), 2.74 (t, $J = 5.8$ Гц, 3H), 1.43 – 1.34 (m, 1H), 1.27 – 1.10 (m, 9H), 1.07 – 0.96 (m, 1H), 0.84 – 0.68 (m, 1H).	642.4
I-12 Mix	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.25 – 8.16 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 4.56 –	647.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.76 (m, 10H), 3.48 – 3.33 (m, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 3H), 1.79 – 1.62 (m, 6H), 1.57 – 1.38 (m, 2H), 1.37 – 1.08 (m, 14H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 0.91 (q, $J = 11.8$ Гц, 2H), 0.77 (dd, $J = 7.6, 4.0$ Гц, 1H).	
I-13	13	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.79 (s, 2H), 8.39 – 8.30 (m, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.39 – 7.21 (m, 5H), 5.74 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.65 – 4.29 (m, 4H), 4.26 – 3.79 (m, 8H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 2.74 (t, $J = 6.2$ Гц, 3H), 1.24 – 1.17 (m, 5H), 1.16 – 1.11 (m, 4H), 1.07 – 1.00 (m, 1H), 0.83 – 0.72 (m, 1H).	642.4
I-14	13	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.12 – 8.01 (m, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 4.65 – 3.83 (m, 15H), 3.39 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.53 – 1.36 (m, 1H), 1.24 – 1.09 (m, 9H), 1.03 (s, 1H), 0.77 (s, 1H).	565.4
I-15	13	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.79 (s, 2H), 8.44 – 8.26 (m, 2H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 5H), 5.64 (s, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 1H), 4.51 – 3.77 (m, 11H), 3.42 (br s, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 3H), 1.34 – 1.28 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 3H), 1.16 – 1.11 (m, 4H), 1.03 (br s, 1H), 0.83 – 0.68 (m, 1H).	642.4
I-16A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7.66 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 10H), 5.28 (d, $J = 3.3$ Гц, 2H), 4.61 – 4.26 (m, 4H), 4.14 – 3.77 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.21 – 3.12 (m, 1H), 3.01 – 2.79 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.40 – 1.34 (m, 1H), 1.20 – 1.16 (m, 4H), 1.12 – 1.07 (m, 4H), 1.03 – 0.99 (m, 1H), 0.74 (dt, $J = 7.8, 4.0$ Гц, 1H).	627.4
I-16B	5B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.66 – 4.32 (m, 6H), 4.29 – 3.85 (m, 6H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.39 – 1.28 (m, 1H), 1.26 – 1.15 (m, 7H), 1.12 (s, 3H), 1.06 – 1.01 (m, 1H), 0.80 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Гц, 1H).	627.5
I-17A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.13 (d, $J = 11.0$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 5H), 4.61 (d, $J = 11.8$ Гц, 1H), 4.57 – 4.31 (m, 4H), 4.24 – 3.82 (m, 11H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 3H), 2.60 (t, $J = 12.6$ Гц, 1H), 2.19 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.03 (q, $J = 7.0, 6.4$ Гц, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.43 – 1.32 (m, 2H), 1.25 – 1.08 (m, 11H), 1.03 (t, $J = 4.6$ Гц, 1H), 0.77 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H).	690.4
I-17B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.12 (d, $J = 25.6$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 19.4$ Гц, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 4.64 – 4.41 (m, 5H), 4.27 – 4.07 (m, 5H), 4.04 –	690.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.87 (m, 6H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.07 (q, <i>J</i> = 11.2, 10.4 Гц, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 3H), 2.58 (q, <i>J</i> = 11.4, 11.0 Гц, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.22 – 1.18 (m, 5H), 1.16 – 1.11 (m, 5H), 1.06 – 1.02 (m, 1H), 0.81 – 0.75 (m, 1H).	
I-18	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 2.6 Гц, 1H), 8.80 (t, <i>J</i> = 15.6 Гц, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 5.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.96 – 3.74 (m, 3H), 3.72 – 3.53 (m, 6H), 3.46 (s, 4H), 1.40 – 1.21 (m, 1H), 1.13 – 1.00 (m, 5H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.0 Гц, 1H), 0.86 – 0.58 (m, 2H).	599.4
I-19A	11A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 5H), 4.61 (d, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 4.52 – 4.31 (m, 3H), 4.24 – 3.81 (m, 11H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 3H), 2.55 (t, <i>J</i> = 12.2 Гц, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.55 (d, <i>J</i> = 13.2 Гц, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.26 – 1.19 (m, 5H), 1.15 – 1.09 (m, 6H), 1.03 (t, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 0.77 (dd, <i>J</i> = 12.0, 5.4 Гц, 1H).	648.4
I-19B	11B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.17 – 8.08 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 5H), 4.67 – 4.36 (m, 4H), 4.30 – 4.12 (m, 3H), 4.10 – 3.79 (m, 9H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 3H), 1.23 – 1.17 (m, 6H), 1.15 – 1.12 (m, 4H), 1.07 – 1.02 (m, 1H), 0.83 – 0.74 (m, 1H).	648.5
I-20	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.13-8.03 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 10H), 8.28-8.26 (m, 2H), 4.52-4.34 (m, 3H), 4.10-3.75 (m, 12H), 3.37-3.29 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 2H), 1.11-0.93 (m, 9H), 0.80-0.64 (m, 2H).	695.9
I-21	15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.30 (m, 2H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.70-7.25 (m, 10H), 5.35-5.32 (m, 2H), 4.58-4.38 (m, 4H), 4.20-3.60 (m, 9H), 3.48-3.09 (m, 13H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.37-1.01 (m, 11H).	759.9
I-22	15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.68-8.31 (m, 3H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 10H), 5.35-5.31 (m, 2H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.54-3.58 (m, 14H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 10H), 0.87-0.82 (m, 6H), 0.72-0.65 (m, 5H).	723.8
I-23A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 4.61 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 3H), 4.24 – 3.80 (m, 10H), 3.49 – 3.34 (m, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> = 11.6	662.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		Гц, 2H), 2.80 – 2.68 (m, 3H), 2.08 – 1.83 (m, 3H), 1.57 (d, $J = 13.6$ Гц, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 5H), 1.25 – 1.18 (m, 3H), 1.15 – 1.08 (m, 6H), 1.03 (t, $J = 4.6$ Гц, 1H), 0.76 (dt, $J = 12.6, 5.6$ Гц, 1H).	
I-23B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 5H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.31 – 4.11 (m, 5H), 4.07 – 3.75 (m, 6H), 3.55 – 3.39 (m, 3H), 3.02 – 2.83 (m, 5H), 2.74 (s, 3H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 5H), 1.16 – 1.11 (m, 4H), 1.05 (s, 1H), 0.79 (s, 1H).	662.5
I-24A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.45 – 8.35 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 5H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.39 – 4.16 (m, 2H), 4.15 – 3.94 (m, 4H), 3.93 – 3.70 (m, 3H), 3.70 – 3.43 (m, 2H), 2.62 – 2.58 (m, 3H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 1.10 – 1.02 (m, 9H), 0.84 (s, 1H), 0.64 (s, 1H).	568.3
I-24B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.44 – 8.31 (m, 2H), 7.96 – 7.84 (m, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 5H), 4.58 – 4.30 (m, 3H), 4.21 – 4.00 (m, 3H), 3.94 – 3.62 (m, 5H), 3.57 – 3.44 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.61 (t, $J = 2.6$ Гц, 3H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.14 – 1.01 (m, 9H), 0.86 (s, 1H), 0.70 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Гц, 1H).	568.4
I-25A	3A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.29 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 12.0$ Гц, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 13H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.38 – 4.10 (m, 2H), 4.07 – 3.86 (m, 4H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.68 – 3.35 (m, 3H), 3.30 (d, $J = 2.0$ Гц, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 1.04 (m, $J = 14.4, 7.0$ Гц, 3H).	663.4
I-25B	3B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.30 (m, 2H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 11H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Гц, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 3H), 4.14 – 3.89 (m, 4H), 3.88 – 3.57 (m, 5H), 3.37 (s, 1H), 2.61 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Гц, 3H), 1.11 – 1.02 (m, 3H).	663.2
I-26A	3A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (q, $J = 13.2, 12.4$ Гц, 2H), 7.82 (d, $J = 16.6$ Гц, 2H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.56 – 4.09 (m, 6H), 4.04 – 3.73 (m, 5H), 3.67 – 3.41 (m, 2H), 2.60 – 2.57 (m, 3H), 1.13 – 0.95 (m, 3H).	649.4
I-26B	3B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.27 (m, 2H), 7.96 – 7.76 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 7.36 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 9.6$ Гц, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.33 – 4.20 (m, 3H), 4.10 – 3.79 (m, 5H), 3.77 – 3.41 (m,	649.2

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3H), 2.64 – 2.51 (m, 3H), 1.12 – 0.99 (m, 3H).	
I-27A	3A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 11.6 Гц, 2H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 12.0, 4.8 Гц, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.07 – 3.83 (m, 5H), 3.80 – 3.57 (m, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.4 Гц, 3H), 2.46 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 2.18 – 1.90 (m, 4H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 3H).	641.4
I-27B	3B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.29 (m, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 17.2 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 15.6 Гц, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 4.46 – 4.21 (m, 2H), 4.13 – 3.52 (m, 8H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 2.60 (t, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.14 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.78 (q, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 1.63 (t, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 1.12 – 0.99 (m, 3H).	641.4
I-28	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8.84-8.60 (m, 3H), 7.96-7.78 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 6H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.61-4.43 (m, 3H), 4.24-3.41 (m, 15H), 1.28-1.06 (m, 12H), 0.77-0.68 (m, 1H).	694.9
I-29	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.15-8.04 (m, 1H), 7.94-7.78 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 9H), 5.27 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 4.52-4.23 (m, 4H), 4.11-3.69 (m, 8H), 3.41-3.27 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 2H), 1.12-0.98 (m, 8H), 0.95-0.91 (m, 1H), 0.71-0.61 (m, 1H)	699.7
I-30	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.15-8.04 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.45-7.03 (m, 10H), 5.28-5.23 (m, 2H), 4.53-4.34 (m, 3H), 4.33-4.16 (m, 1H), 4.14-3.63 (m, 8H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.13-1.91 (m, 1H), 1.52-1.29 (m, 1H), 1.19 (s, 2H), 1.13-0.98 (m, 8H), 0.92 (s, 1H), 0.69-0.62 (m, 1H).	671.9
I-31	15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.33 (m, 2H), 7.96-7.79 (s, 2H), 7.37-7.26 (m, 9H), 5.35 (s, 2H), 4.56-4.36 (m, 3H), 4.24-3.89 (s, 5H), 3.81-3.40 (m, 5H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.11-1.01 (m, 7H), 0.86-0.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H), 0.70-0.57 (m, 2H)	670.5
I-32	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.23-8.16 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 10H), 5.38-5.37 (m, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.65-4.44 (m, 3H), 4.39-4.24 (m, 1H), 4.22-3.81 (m, 8H), 3.60-3.48 (m, 4H), 2.91-2.70 (m, 4H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 9H), 1.03-1.02 (m, 1H), 0.79-0.74 (m, 1H).	696.9
I-33A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38 – 8.26 (m, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 13.4 Гц, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 5H), 4.55 – 4.40 (m, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> =	565.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		8.4 Гц, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.81 – 3.59 (m, 3H), 3.58 – 3.40 (m, 2H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.4 Гц, 3H), 1.34 – 1.25 (m, 1H), 1.12 – 1.03 (m, 8H), 1.01 (s, 1H), 0.84 (t, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 0.64 (q, <i>J</i> = 8.2, 5.8 Гц, 1H).	
I-33B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.31 (m, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 4.52 (t, <i>J</i> = 11.2 Гц, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 2H), 4.17 – 3.94 (m, 3H), 3.94 – 3.56 (m, 8H), 3.54 – 3.39 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 1.15 – 1.02 (m, 9H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	565.2
I-34A	3A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38 – 8.28 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 10H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.2 Гц, 2H), 6.85 – 6.75 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.54 – 4.41 (m, 3H), 4.36 – 4.32 (m, 1H), 4.27 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.84 (m, 4H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.41 – 3.20 (m, 3H), 2.63 – 2.56 (m, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 6H), 1.05 (dd, <i>J</i> = 13.4, 6.4 Гц, 3H).	721.4
I-34B	3B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.29 (m, 2H), 7.92 – 7.77 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 10H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.60 – 4.47 (m, 2H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.21 – 3.33 (m, 12H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.6 Гц, 3H), 1.24 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.8 Гц, 6H), 1.12 – 1.02 (m, 3H).	721.2
I-35	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.50 – 8.47 (m, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 2H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.81 – 4.58 (m, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 4.14 – 3.98 (m, 3H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.71 – 2.66 (m, 3H), 1.43 – 1.32 (m, 1H), 1.21 – 1.11 (m, 4H), 1.10 – 1.07 (m, 2H), 1.05 – 1.01 (m, 1H), 0.80 – 0.73 (m, 1H).	561.5
I-36A	3A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.44 – 8.26 (m, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.89 – 7.73 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 5H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.0 Гц, 1H), 4.21 – 3.88 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.78 – 3.38 (m, 5H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.4 Гц, 3H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.10 – 1.04 (m, 3H), 0.93 – 0.80 (m, 1H), 0.40 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 0.08 – 0.01 (m, 2H).	551.4
I-36B	3B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 – 8.29 (m, 1H), 8.22 – 8.09 (m, 1H), 7.93 – 7.72 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 5H), 4.52 (t, <i>J</i> = 10.6 Гц, 1H), 4.45 – 4.22 (m, 2H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 3.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 5H), 3.76 – 3.36 (m, 5H), 2.62 – 2.58 (m, 3H), 1.96 (t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 2H), 1.09 – 1.05 (m, 3H), 0.90 (d, <i>J</i> =	551.2

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		6.8 Гц, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 2H), 0.09 (s, 2H).	
I-37A	3A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.28 (m, 2H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 4.19 – 3.84 (m, 5H), 3.81 – 3.53 (m, 3H), 3.52 – 3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.4 Гц, 3H), 1.92 – 1.72 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.25 – 0.98 (m, 6H), 0.84 (d, <i>J</i> = 9.4 Гц, 2H).	669.2
I-37B	3B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.27 (m, 2H), 7.93 – 7.77 (m, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 4.46 – 4.20 (m, 2H), 4.11 – 3.79 (m, 5H), 3.77 – 3.51 (m, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.26 – 1.01 (m, 7H), 0.91 – 0.85 (m, 2H).	669.2
I-38A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 – 8.19 (m, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.8 Гц, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 5H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 4.05 – 3.33 (m, 13H), 2.66 (d, <i>J</i> = 11.1 Гц, 1H), 2.61 (d, <i>J</i> = 4.5 Гц, 3H), 1.57 – 1.52 (m, 4H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 9H), 0.83 (q, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 0.68 – 0.60 (m, 1H).	569.5
I-38B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.27 (m, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 4.57 – 4.28 (m, 3H), 4.15 – 3.92 (m, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 4H), 3.77 – 3.59 (m, 2H), 3.59 – 3.41 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 3H), 1.54 (s, 4H), 1.37 – 1.34 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.10 – 1.02 (m, 6H), 0.86 (s, 1H), 0.69 (dt, <i>J</i> = 7.8, 4.2 Гц, 1H).	569.4
I-39A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 5H), 4.53 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 4.27 – 3.66 (m, 9H), 3.65 – 3.43 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.4 Гц, 3H), 1.32 – 1.23 (m, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 9H), 0.84 (t, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 0.69 – 0.60 (m, 1H).	552.4
I-39B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.58 – 8.56 (m, 1H), 8.46 – 8.39 (m, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 5H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.20 – 3.39 (m, 10H), 2.64 – 2.59 (m, 3H), 1.38 – 1.32 (m, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 9H), 0.87 (t, <i>J</i> = 5.0 Гц, 1H), 0.68 (dq, <i>J</i> = 7.8, 4.4, 3.6 Гц, 1H).	552.1
I-40A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.49 – 8.47 (m, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 6H), 4.55 – 4.41 (m, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 3.99 –	548.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.91 (m, 3H), 3.75 – 3.65 (m, 4H), 3.55 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 3H), 1.34 – 1.26 (m, 1H), 1.13 – 0.99 (m, 9H), 0.85 – 0.79 (m, 1H), 0.65 – 0.60 (m, 1H).	
I-40B	5B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.49 – 8.45 (m, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.8 Гц, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 22.8, 4.8 Гц, 1H), 7.73 (tdd, <i>J</i> = 7.6, 5.8, 1.8 Гц, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 6H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 12.0, 1.6 Гц, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.4 Гц, 1H), 4.35 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 8.8, 4.4 Гц, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 1H), 3.94 – 3.65 (m, 5H), 3.22 (q, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 2H), 2.73 – 2.65 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 4H), 1.33 (ddd, <i>J</i> = 23.8, 8.0, 5.4 Гц, 1H), 1.12 – 0.99 (m, 9H), 0.83 (dd, <i>J</i> = 5.4, 3.8 Гц, 1H), 0.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.8 Гц, 1H).	548.4
I-41A	10A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 23.6, 9.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 5H), 4.55 – 4.40 (m, 2H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.4 Гц, 1H), 4.20 – 3.38 (m, 10H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.4 Гц, 3H), 1.88 (dd, <i>J</i> = 22.8, 6.4 Гц, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 3H), 0.87 (s, 1H), 0.40 (s, 2H), 0.04 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H).	537.4
I-41B	10B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.32 (t, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 8.23 – 8.00 (m, 1H), 7.97 – 7.76 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 5H), 4.52 (t, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.45 – 4.21 (m, 2H), 4.11 – 3.95 (m, 3H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.77 – 3.38 (m, 5H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.10 – 1.03 (m, 3H), 0.91 (s, 1H), 0.42 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 0.09 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H).	537.1
I-42A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.73 – 8.66 (m, 2H), 8.43 – 8.24 (m, 1H), 7.99 – 7.70 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 5H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 12.2, 6.0 Гц, 1H), 4.46 – 4.07 (m, 3H), 4.04 – 3.57 (m, 7H), 3.54 – 3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 3H), 1.33 – 1.20 (m, 1H), 1.11 – 0.96 (m, 9H), 0.85 – 0.78 (m, 1H), 0.70 – 0.57 (m, 1H).	562.4
I-42B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.72 – 8.63 (m, 2H), 8.47 – 8.25 (m, 1H), 7.95 – 7.79 (m, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Гц, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 5H), 4.59 – 4.30 (m, 3H), 4.28 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.63 (m, 6H), 3.60 – 3.34 (m, 2H), 3.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 2.60 (dt, <i>J</i> = 7.4, 3.2 Гц, 3H), 1.41 – 1.22 (m, 1H), 1.16 – 1.01 (m, 7H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.90 – 0.80 (m, 1H), 0.72 – 0.61 (m, 1H).	562.2
I-43A	3A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.28 (m, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц,	619.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 5.18 (q, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 4.20 – 3.88 (m, 5H), 3.87 – 3.47 (m, 4H), 3.41 (dt, <i>J</i> = 12.6, 6.2 Гц, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.5 Гц, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.85 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.6 Гц, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 3H), 0.87 (dt, <i>J</i> = 13.8, 6.6 Гц, 1H), 0.44 – 0.36 (m, 2H), 0.08 – 0.00 (m, 2H).	
I-43B	3B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38 – 8.29 (m, 2H), 8.02 – 7.73 (m, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 5H), 5.17 (q, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 11.2 Гц, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 2H), 4.27 – 4.01 (m, 2H), 4.00 – 3.52 (m, 7H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 4.6, 2.4 Гц, 3H), 1.96 (t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 2H), 1.13 – 1.01 (m, 3H), 0.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 0.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 0.10 – 0.05 (m, 2H).	619.4
I-44A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 – 7.26 (m, 5H), 4.53 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.39 – 4.09 (m, 3H), 4.07 – 3.36 (m, 8H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 9.6, 4.4 Гц, 3H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 1.12 – 1.00 (m, 9H), 0.84 (br s, 1H), 0.63 (br s, 1H).	551.1
I-44B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38 – 8.32 (m, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 4.58 – 4.26 (m, 4H), 4.25 – 4.05 (m, 2H), 4.04 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 3H), 1.39 – 1.35 (m, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 9H), 0.86 (br s, 1H), 0.68 (br s, 1H).	551.4
I-45A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.63 – 8.60 (m, 1H), 8.41 – 8.25 (m, 1H), 7.97 – 7.75 (m, 3H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 5H), 4.54 – 4.50 (m, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 4.22 – 4.03 (m, 2H), 4.02 – 3.85 (m, 4H), 3.84 – 3.64 (m, 3H), 3.60 – 3.41 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 3H), 1.37 – 1.21 (m, 1H), 1.11 – 0.98 (m, 9H), 0.83 (dq, <i>J</i> = 12.6, 4.6, 4.0 Гц, 1H), 0.67 – 0.60 (m, 1H).	562.2
I-45B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.66 – 8.55 (m, 1H), 8.44 – 8.27 (m, 1H), 8.01 – 7.68 (m, 3H), 7.51 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.6, 1.2 Гц, 1H), 7.40 – 7.16 (m, 5H), 4.59 – 4.11 (m, 4H), 4.10 – 3.53 (m, 8H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 2.60 (td, <i>J</i> = 5.2, 4.8, 2.6 Гц, 3H), 1.40 – 1.30 (m, 1H), 1.13 – 0.95 (m, 9H), 0.88 – 0.81 (m, 1H), 0.70 – 0.62 (m, 1H).	562.4
I-46A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.71 – 8.65 (m, 2H), 8.44 – 8.26 (m, 1H), 7.89 – 7.74 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 5H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 12.2, 6.2 Гц, 1H), 4.45 – 4.25 (m, 2H), 4.23 – 4.07 (m,	562.1

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H), 4.03 – 3.81 (m, 3H), 3.78 – 3.37 (m, 6H), 2.63 (d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 2H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 4.6, 2.0 Гц, 1H), 1.35 – 1.19 (m, 1H), 1.11 – 0.96 (m, 9H), 0.87 – 0.77 (m, 1H), 0.69 – 0.56 (m, 1H).	
I-46B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.69 – 8.65 (m, 2H), 8.45 – 8.25 (m, 1H), 7.94 – 7.79 (m, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.18 (m, 5H), 4.58 – 4.19 (m, 4H), 4.14 – 4.01 (m, 1H), 3.97 – 3.81 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 3H), 3.62 – 3.46 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 2.62 – 2.58 (m, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 1.13 – 0.94 (m, 9H), 0.85 (dt, <i>J</i> = 20.8, 4.8 Гц, 1H), 0.66 (ddt, <i>J</i> = 16.0, 8.0, 3.8 Гц, 1H).	562.2
I-47A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (q, <i>J</i> = 8.4, 7.8 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 4.59 – 4.49 (m, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 3H), 3.79 (d, <i>J</i> = 5.8 Гц, 3H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 15.4, 9.2 Гц, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 3.13 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.6 Гц, 1H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 5H), 1.28 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1H), 1.12 – 0.96 (m, 8H), 0.85 – 0.79 (m, 1H), 0.66 – 0.60 (m, 1H).	551.40
I-47B	5B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28-8.23 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.43-3.42(m, 2H), 3.16 (q, <i>J</i> =6.8 Гц, 1H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 3H), 2.54 (d, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 9H), 0.84-0.82 (m, 1H), 0.66-0.63 (m, 1H).	551.2
I-48A	12A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.31 – 8.25 (m, 2H), 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 0.6 Гц, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.54 – 4.51 (m, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 3H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.4 Гц, 1H), 3.64 – 3.39 (m, 5H), 2.61 (d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 1.10 – 1.00 (m, 9H), 0.84 (t, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 0.66 – 0.58 (m, 1H).	656.1
I-48B	12B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 5.0 Гц, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 0.8 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 8H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.4 Гц, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 4.01 – 3.69 (m, 3H), 3.66 – 3.35 (m, 6H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.8 Гц, 3H), 1.36 (ddd, <i>J</i> = 10.6, 7.8, 5.4 Гц, 1H),	656.2

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1.14 – 1.04 (m, 9H), 0.86 (q, $J = 4.8$ Гц, 1H), 0.68 (td, $J = 7.6, 3.8$ Гц, 1H).	
I-49A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.46 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Гц, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.73 (dt, $J = 7.8, 2.0$ Гц, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 4H), 4.52 (dd, $J = 12.2, 5.2$ Гц, 1H), 4.43 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.34 (dt, $J = 8.8, 3.6$ Гц, 1H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.94 – 3.91 (m, $J = 13.8, 6.8$ Гц, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 3.2$ Гц, 2H), 3.54 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 2.89 (t, $J = 9.4$ Гц, 2H), 2.65 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Гц, 1H), 2.59 (t, $J = 4.2$ Гц, 4H), 1.37 – 1.25 (m, 1H), 1.18 – 0.95 (m, 9H), 0.86 – 0.77 (m, 1H), 0.62 (dt, $J = 8.4, 4.0$ Гц, 1H).	548.4
I-49B	5B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.50 – 8.47 (m, 1H), 8.30 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Гц, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 6H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 4.44 (dd, $J = 12.0, 2.8$ Гц, 1H), 4.37 (ddd, $J = 13.6, 8.8, 4.4$ Гц, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 18.2, 9.4$ Гц, 1H), 3.69 – 3.67 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.23 (q, $J = 6.3$ Гц, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 4H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.15 – 1.01 (m, 9H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.67 (dd, $J = 8.0, 3.8$ Гц, 1H).	548.4
I-50A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Гц, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 5H), 4.50 (d, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.43 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 3H), 3.66 (dd, $J = 20.5, 9.8$ Гц, 1H), 3.57 – 3.40 (m, 3H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 5H), 1.33 – 1.23 (m, 1H), 1.13 – 0.97 (m, 9H), 0.84 – 0.78 (m, 1H), 0.66 – 0.59 (m, 1H).	537.4
I-50B	5B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28-8.25 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.33-7.23 (m, 5H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1.5H), 3.91-3.81 (m, 1.5H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 4H), 3.16 (q, $J=6.8$ Гц, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 3H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 9H), 0.84-0.82 (m, 1H), 0.65-0.62 (m, 1H).	537.2
I-51A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 5H), 4.52 (dd, $J = 12.2, 5.6$ Гц, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 4.02 – 3.81 (m, 5H), 3.74 – 3.50 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 2.95	554.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(p, $J = 10.2, 9.4$ Гц, 2H), 2.61 (dd, $J = 14.6, 6.8$ Гц, 5H), 1.29 (ddd, $J = 14.2, 8.0, 5.4$ Гц, 1H), 1.14 – 0.98 (m, 9H), 0.85 – 0.79 (m, 1H), 0.62 (ddd, $J = 7.8, 6.0, 3.8$ Гц, 1H).	
I-51B	6B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.01 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.84 (dd, $J = 21.4, 4.6$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 5H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 4.34 (ddd, $J = 16.6, 8.9, 4.6$ Гц, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 4H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.07 – 2.87 (m, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 5H), 1.33 (ddd, $J = 23.2, 8.0, 5.4$ Гц, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 9H), 0.85 – 0.81 (m, 1H), 0.64 (dd, $J = 8.0, 3.8$ Гц, 1H).	554.4
I-52	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.24-8.14 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.51-7.06 (m, 10H), 5.37-5.33 (m, 2H), 4.63-4.30 (m, 4H), 4.08-3.78 (m, 8H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 13H), 1.38-1.25 (m, 4H), 1.25-1.09 (m, 8H), 1.06-1.00 (m, 1H), 0.82-0.70 (m, 1H)	812.5
I-53A	3A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.28 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 4.53 (dd, $J = 12.2, 3.2$ Гц, 1H), 4.43 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.8, 3.8$ Гц, 1H), 4.20 – 3.84 (m, 8H), 3.80 – 3.37 (m, 4H), 2.60 (dd, $J = 10.2, 4.4$ Гц, 3H), 1.92 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Гц, 1H), 1.86 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Гц, 1H), 1.27 – 1.21 (m, 1H), 1.08 (p, $J = 3.0$ Гц, 3H), 0.86 (dq, $J = 12.6, 6.6$ Гц, 1H), 0.52 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 0.42 – 0.36 (m, 4H), 0.08 – 0.01 (m, 2H).	591.2
I-53B	3B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (q, $J = 11.4, 9.2$ Гц, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 1H), 7.93 – 7.75 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 5H), 4.52 (t, $J = 11.4$ Гц, 1H), 4.45 – 4.22 (m, 2H), 4.15 – 3.36 (m, 12H), 2.60 (d, $J = 4.4$ Гц, 3H), 1.96 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.25 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 1.10 – 1.03 (m, 3H), 0.91 (t, $J = 6.2$ Гц, 1H), 0.55 – 0.34 (m, 6H), 0.11 – 0.08 (m, 2H).	591.2
I-54A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.27 (m, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (dd, $J = 12.2, 4.2$ Гц, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 4.25 – 4.06 (m, 2H), 4.00 – 3.85 (m, 4H), 3.81 – 3.60 (m, 3H), 3.57 – 3.40 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 3H), 2.40 – 2.22 (m, 1H), 1.09 – 1.04 (m, 3H), 0.98 – 0.86 (m, 6H).	615.1
I-54B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.27 (m, 2H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (t, $J = 11.4$ Гц, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 3H), 4.16 – 3.97 (m, 3H), 3.95 – 3.78 (m, 2H), 3.77 – 3.53 (m, 4H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 4.4$	615.2

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		Гц, 3H), 2.40 (p, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.10 – 1.02 (m, 3H), 0.98 – 0.94 (m, 6H).	
I-55A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.50 – 8.48 (m, 2H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.80 (dd, $J = 12.0, 4.8$ Гц, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 7H), 4.56 – 4.41 (m, 2H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 3H), 3.75 – 3.50 (m, 4H), 2.94 – 2.87 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.59 (d, $J = 4.6$ Гц, 3H), 1.30 (ddd, $J = 13.6, 8.0, 5.2$ Гц, 1H), 1.13 – 0.99 (m, 9H), 0.82 (q, $J = 5.2$ Гц, 1H), 0.63 (dd, $J = 8.0, 3.8$ Гц, 1H).	548.5
I-55B	5B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.50 – 8.47 (m, 2H), 8.28 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Гц, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 4H), 4.55 – 4.51 (m, 1H), 4.46 – 4.28 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.96 – 3.67 (m, 3H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 3.33 – 3.18 (m, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.70 – 2.51 (m, 5H), 1.33 (ddd, $J = 25.4, 8.0, 5.2$ Гц, 1H), 1.13 – 0.97 (m, 9H), 0.83 (dd, $J = 5.4, 3.8$ Гц, 1H), 0.65 (dd, $J = 8.0, 3.8$ Гц, 1H).	548.2
I-56A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.39 – 8.31 (m, 1H), 8.26 – 8.12 (m, 1H), 7.86 – 7.70 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.79 (m, 4H), 3.79 – 3.52 (m, 4H), 3.52 – 3.35 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 3H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.43 (s, 1H), 1.26 – 1.06 (m, 3H), 1.04 – 0.98 (m, 3H), 0.95 – 0.77 (m, 3H), 0.47 – 0.39 (m, 2H), 0.12 – 0.04 (m, 2H).	633.3
I-56B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.40 – 8.29 (m, 1H), 8.28 – 8.10 (m, 1H), 7.93 – 7.70 (m, 2H), 7.38 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.11 – 3.84 (m, 3H), 3.83 – 3.51 (m, 4H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.27 – 2.62 (m, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.71 – 1.50 (m, 6H), 1.50 – 1.30 (m, 1H), 1.17 – 1.07 (m, 3H), 1.02 – 0.78 (m, 6H), 0.46 – 0.39 (m, 2H), 0.12 – 0.05 (m, 2H).	633.55
I-57	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.25-8.14 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.57-7.03 (m, 10H), 5.38-5.34 (s, 2H), 4.64-4.32 (m, 4H), 4.23-3.78 (m, 8H), 3.74-3.46 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 3H), 1.25-1.08 (m, 9H), 1.03-1.01 (m, 1H), 0.79-0.73 (m, 1H).	712.5
I-58A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.43 – 8.29 (m, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 7H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Гц, 3H), 5.35 (d, $J = 4.9$ Гц, 2H), 4.34 (d, $J = 12.5$ Гц, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 1H), 4.13 – 3.89 (m, 4H), 3.88 – 3.55 (m, 5H), 3.11 – 2.93 (m, 1H),	593.34

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		2.58 – 2.50 (m, 9H), 2.46 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.68 – 1.49 (m, 2H), 1.46 – 1.21 (m, 1H), 1.19 – 0.92 (m, 8H), 0.90 – 0.82 (m, 1H), 0.68 (dd, <i>J</i> = 12.1, 7.3 Гц, 1H).	
I-58B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.43 – 8.28 (m, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 8H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 5.35 (t, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.28 – 4.02 (m, 3H), 4.00 – 3.78 (m, 4H), 3.76 – 3.57 (m, 3H), 2.99 (d, 1H), 2.53 (s, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 2H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.13 (d, 4H), 1.07 – 0.98 (m, 3H), 0.86 (d, <i>J</i> = 12.1 Гц, 1H), 0.74 – 0.61 (m, 1H).	594.5
I-59A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.25 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.45 – 7.24 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.25 – 3.55 (m, 11H), 3.20 – 2.87 (m, 3H), 1.90 – 1.72 (m, 2H), 1.57 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 1H), 1.12 – 1.01 (m, 6H), 0.90 – 0.81 (m, 1H), 0.72 – 0.63 (m, 1H).	623.5
I-59B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.20 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 1H), 7.45 – 7.24 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.32 – 3.55 (m, 11H), 3.10 (br s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.36 – 1.23 (m, 1H), 1.12 – 0.97 (m, 6H), 0.86 – 0.67 (m, 2H).	623.5
I-60A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (dd, <i>J</i> = 24.8, 10.2 Гц, 2H), 7.83 (t, <i>J</i> = 10.6 Гц, 2H), 7.38 – 7.21 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.57 – 4.39 (m, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 4.18 – 3.40 (m, 10H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.6 Гц, 3H), 1.90 (dh, <i>J</i> = 24.8, 8.0 Гц, 2H), 1.43 (dq, <i>J</i> = 11.4, 7.2 Гц, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 3H), 0.81 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7.2 Гц, 3H).	615.45
I-60B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.28 (m, 2H), 7.97 – 7.76 (m, 2H), 7.46 – 7.09 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 4.27 – 3.92 (m, 4H), 3.88 – 3.38 (m, 6H), 2.64 – 2.54 (m, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.10 – 1.01 (m, 3H), 0.89 – 0.83 (m, 3H).	615.40
I-61A	2A	¹ H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 0.75 (2H, d, <i>J</i> = 70.6 Гц), 0.97 – 1.47 (9H, m), 1.75 (2H, s), 3.01 – 3.18 (2H, m), 3.35 – 4.41 (11H, m), 5.35 (2H, s), 7.22 – 7.39 (7H, m), 7.44 (3H, dt, <i>J</i> = 5.0, 2.4 Гц), 7.82 (1H, d, <i>J</i> = 12.2 Гц), 8.22 – 8.38 (2H, m).	623.50
I-61B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.24 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 12.7 Гц, 1H), 7.45 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.28 – 3.54 (m, 11H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 1.96 – 1.62 (m, 2H), 1.43 – 0.98 (m, 10H), 0.93 – 0.60 (m, 2H).	623.45
I-62A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.37-8.29 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 10H), 5.35 (d, 2H),	643.2

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		4.55-4.52 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.21-4.01 (m, 1.5H), 3.98-3.86 (m, 4H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.58-3.36 (m, 1.5H), 2.6 (dd, <i>J</i> =4.8 Гц, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.09-1.07 (m, 3H), 0.95-0.91 (m, 9H).	
I-62B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.37-8.27 (m, 2H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> =4.8 Гц, 1H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 3H), 0.97-0.96 (m, 9H).	643.2
I-63A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.42 – 10.37 (m, 1H), 8.43 – 8.36 (m, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.25 (m, 10H), 5.38 – 5.34 (m, 2H), 4.33 – 3.64 (m, 7H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.12 – 0.78 (m, 7H), 0.71 – 0.60 (m, 1H).	588.1
I-63B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 15.2 Гц, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 3H), 7.50 – 7.21 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.42 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 3.99 (m, 3H), 3.98 – 3.79 (m, 3H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 1.38 (tt, <i>J</i> = 34.0 Гц, 1H), 1.13 – 0.88 (m, 6H), 0.86 – 0.58 (m, 3H).	588.4
I-64	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.14-8.22 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 10H), 5.38 (s, 2H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.29-4.64 (m, 4H), 3.76-4.21 (m, 10H), 3.09-3.29 (m, 5H), 2.49-2.98 (m, 3H), 1.46-1.80 (m, 4H), 1.19-1.30 (m, 6H), 1.10-1.12 (m, 5H), 0.74-0.79 (m, 1H).	739.4
I-65A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 2H), 7.30 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.2 Гц, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 45.8 Гц, 1H), 4.10 – 3.82 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.0, 4.4 Гц, 3H), 1.39 – 1.16 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 15.4 Гц, 12H).	629.45
I-65B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 21.8 Гц, 2H), 7.94 – 7.76 (m, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 2H), 4.58 – 4.20 (m, 5H), 4.03 – 3.78 (m, 4H), 3.73 – 3.41 (m, 4H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 4.6, 2.1 Гц, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 12H).	629.5
I-66A	8A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (dd, <i>J</i> = 19.0, 8.8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 – 7.67 (m, 1H), 4.28 – 3.46 (m, 11H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.4 Гц, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 3H), 1.70 – 1.60 (m, 5H), 1.44 (s, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 1H), 1.19 – 1.12	557.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 3H), 1.08 (t, $J = 4.8$ Гц, 3H), 1.06 – 1.00 (m, 6H), 0.88 – 0.78 (m, 3H), 0.67 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Гц, 1H).	
I-66B	8B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.25-8.18 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 3H), 3.83-3.59 (m, 6H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 4.8$ Гц, 3H), 1.63-1.60 (m, 5H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 6H), 1.06-1.05 (m, 3H), 1.02-0.95 (m, 3H), 0.88-0.78 (m, 3H), 0.71-0.65 (m, 1H).	557.1
I-67A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, $J = 13.4$ Гц, 2H), 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 4.47 – 4.29 (m, 3H), 4.04 – 3.36 (m, 9H), 2.60 (dd, $J = 10.2, 4.4$ Гц, 3H), 1.21 – 1.12 (m, 3H), 1.08 (t, $J = 5.4$ Гц, 3H), 0.87 (s, 2H), 0.41 (s, 2H).	627.5
I-67B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.29 (m, 2H), 7.83 (t, $J = 16.6$ Гц, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 11H), 5.35 (s, 2H), 4.57 – 4.26 (m, 4H), 4.03 – 3.38 (m, 9H), 2.60 (d, $J = 4.6$ Гц, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (dd, $J = 17.6, 6.2$ Гц, 4H), 0.90 (s, 2H), 0.45 (d, $J = 2.6$ Гц, 2H).	627.5
I-68A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 5H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 3H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 3.68 (dd, $J = 23.5, 9.6$ Гц, 1H), 3.54 (d, $J = 10.0$ Гц, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 4H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 5H), 2.29 – 2.24 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.35 – 1.26 (m, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 6H), 1.04 – 0.99 (m, 4H), 0.86 – 0.79 (m, 1H), 0.67 – 0.60 (m, 1H).	555.5
I-68B	5B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 23.2, 4.8$ Гц, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 5H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 51.2, 9.6$ Гц, 2H), 3.27 (q, $J = 2.0$ Гц, 1H), 3.23 (dt, $J = 11.8, 2.4$ Гц, 2H), 3.15 (q, $J = 6.2$ Гц, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 4H), 2.25 (dd, $J = 7.0, 2.8$ Гц, 2H), 1.60 (t, $J = 15.2$ Гц, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.12 – 1.06 (m, 7H), 1.06 – 1.02 (m, 4H), 0.84 (dd, $J = 5.4, 3.8$ Гц, 1H), 0.65 (dd, $J = 8.0, 3.8$ Гц, 1H).	555.50
I-69A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (d, $J = 10.4$ Гц, 2H), 7.82 (d, $J = 12.8$ Гц, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.43 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 4.17 – 3.83 (m, 5H), 3.80 – 3.60 (m, 3H), 3.56 – 3.38 (m, 2H),	629.45

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		2.60 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Гц, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 3H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Гц, 3H), 0.86 – 0.80 (m, 6H).	
I-69B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.27 (m, 2H), 7.95 – 7.78 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.45 – 4.21 (m, 2H), 4.12 – 3.79 (m, 5H), 3.76 – 3.52 (m, 3H), 3.49 – 3.36 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 4.4$ Гц, 3H), 1.99 – 1.86 (m, 3H), 1.11 – 1.00 (m, 3H), 0.90 – 0.85 (m, 6H).	629.2
I-70A	11A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.29 (m, 2H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 5H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 3H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 3H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 4.4$ Гц, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.35 – 1.22 (m, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 9H), 0.87 – 0.80 (m, 1H), 0.68 – 0.60 (m, 1H).	554.2
I-70B	11B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) & 8.42-8.34 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 4.02-3.82 (m, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 3H), 2.2-2.13 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.12-1.03 (m, 9H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.73-0.66 (m, 1H).	554.2
I-71A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42-8.32 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.55-4.42 (m, 3H), 4.38-4.20 (m, 2H), 4.13-3.97 (m, 3H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 4H), 1.11-1.06 (m, 3H).	631.1
I-71B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.29 (m, 2H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 10H), 5.35 (d, $J = 3.2$ Гц, 2H), 4.60 – 4.23 (m, 5H), 4.19 – 4.04 (m, 1H), 4.02 – 3.77 (m, 4H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.60 (d, $J = 4.8$ Гц, 3H), 1.31 – 1.15 (m, 4H), 1.10 – 1.03 (m, 3H).	631.4
I-72A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.39 – 8.28 (m, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 1H), 7.91 – 7.75 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 7.19 – 7.04 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.44 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 1H), 4.10 – 3.86 (m, 5H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.54 – 3.41 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.37 – 1.18 (m, 2H), 1.12 – 1.08 (m, 3H), 1.07 – 1.03 (m, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.87 – 0.79 (m, 1H), 0.67 – 0.58 (m, 1H).	600.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-72B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.96 – 7.77 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.27 (s, 5H), 7.15 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.2 Гц, 1H), 7.08 (tt, <i>J</i> = 7.0, 1.0 Гц, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 4.18 – 3.65 (m, 9H), 3.45 (q, <i>J</i> = 6.2, 5.6 Гц, 1H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 4.4, 2.8 Гц, 3H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.2 Гц, 1H), 1.11 – 1.05 (m, 9H), 0.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 0.73 – 0.62 (m, 1H).	600.1
I-73A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 15.6 Гц, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 10H), 5.36 (d, <i>J</i> = 1.4 Гц, 2H), 4.68 – 4.34 (m, 5H), 4.11 – 3.44 (m, 8H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.6 Гц, 3H), 1.50 (dd, <i>J</i> = 24.6, 7.0 Гц, 4H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 3H).	638.45
I-73B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.43 – 8.23 (m, 2H), 7.91 – 7.76 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 2H), 4.66 – 4.48 (m, 2H), 4.47 – 4.30 (m, 3H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 4.00 – 3.39 (m, 7H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 3H), 1.55 – 1.48 (m, 4H), 1.13 – 1.01 (m, 3H).	638.4
I-74A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.35 (m, 2H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 10H), 5.40 (s, 2H), 4.61 – 4.37 (m, 3H), 4.25 – 3.44 (m, 10H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 10.7, 4.4 Гц, 3H), 2.11 – 1.93 (m, 1H), 1.46 – 1.27 (m, 4H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 3H), 0.88 – 0.75 (m, 6H).	643.5
I-74B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.22 (m, 2H), 7.93 – 7.77 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 2H), 4.30 – 3.42 (m, 9H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 2H), 1.11 – 1.00 (m, 3H), 0.83 – 0.75 (m, 6H).	643.5
I-75A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 1H), 7.88 – 7.8 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.14 (m, 11H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 5.38 – 8.3 (m, 2H), 4.28 – 3.60 (m, 10H), 3.41 – 3.255 (m, 1H), 1.34 (q, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H), 1.12 – 1.02 (m, 4H), 0.96 – 0.77 (m, 3H), 0.68 – 0.60 (m, 1H).	602.4
I-75B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.22 (d, <i>J</i> = 9.8 Гц, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 16.6 Гц, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.14 (m, 11H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 5.39 – 5.32 (m, 2H), 4.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 4H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 1.13 – 1.01 (m, 5H), 0.91 – 0.85 (m,	602.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H), 0.84 – 0.78 (m, 1H), 0.69 – 0.58 (m, 1H).	
I-76A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.31 (m, 2H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.64 – 3.38 (m, 12H), 3.31 – 3.29 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 1.49 – 1.39 (m, 6H), 1.12 – 1.04 (m, 3H).	640.2
I-76B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.30 (m, 2H), 7.93 – 7.77 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.64 – 4.31 (m, 5H), 4.20 – 3.40 (m, 8H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 1.50 – 1.46 (m, 6H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 5.8 Гц, 1H).	640.2
I-77A	5A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.6 Гц, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 4.59 – 4.40 (m, 2H), 4.40 – 4.24 (m, 2H), 3.99 – 3.89 (m, 3H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.13 – 2.86 (m, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 5H), 1.34 – 1.18 (m, 1H), 1.14 – 1.02 (m, 6H), 1.00 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 3H), 0.84 – 0.80 (m, 1H), 0.65 – 0.60 (m, 1H).	537.4
I-77B	5B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (dd, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.8 Гц, 1H), 4.34 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 8.6, 4.4 Гц, 1H), 4.14 – 3.71 (m, 4H), 3.66 – 3.46 (m, 3H), 3.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 3.05 – 2.86 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 5H), 1.32 (dt, <i>J</i> = 20.0, 7.0 Гц, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 9H), 0.83 (t, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 0.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.6 Гц, 1H).	537.4
I-78A	6A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 3H), 3.74 – 3.62 (m, 3H), 3.28 – 3.24 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.68 – 2.64 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 4H), 1.28 (ddd, <i>J</i> = 20.6, 8.0, 5.4 Гц, 1H), 1.12 – 1.08 (m, 3H), 1.06 – 0.98 (m, 6H), 0.84 – 0.78 (m, 1H), 0.66 – 0.58 (m, 1H).	538.2
I-78B	6B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 22.4, 4.6 Гц, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 12.0, 1.6 Гц, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.0 Гц, 1H), 4.34 (ddd, <i>J</i> = 17.4, 8.8, 4.6 Гц, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.91 – 3.63 (m, 5H), 3.50 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 3.24 – 3.20 (m, 1H), 2.98 (ddd, <i>J</i> = 21.8, 9.0, 5.0 Гц, 2H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 13.6, 8.8 Гц, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.6 Гц, 4H), 1.33 (ddd, <i>J</i> = 21.4, 8.0, 5.4 Гц, 1H), 1.10 – 1.01 (m, 9H), 0.83 (t, <i>J</i> = 4.6 Гц,	538.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H), 0.65 (dd, $J = 8.2, 3.8$ Гц, 1H).	
I-79A		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (q, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.87 (t, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.85 – 7.47 (m, 5H), 7.38 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Гц, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 5H), 6.29 (dt, $J = 10.0, 2.2$ Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.51 – 4.34 (m, 2H), 4.24 (td, $J = 8.6, 3.2$ Гц, 1H), 4.13 – 3.87 (m, 2H), 3.81 – 3.65 (m, 2H), 3.54 – 3.35 (m, 6H), 2.60 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Гц, 3H), 1.24 – 1.14 (m, 1H), 1.08 – 1.01 (m, 6H), 1.01 – 0.93 (m, 3H), 0.79 (d, $J = 4.5$ Гц, 1H), 0.66 – 0.55 (m, 1H).	677.45
I-79B		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.90 – 7.62 (m, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 6H), 6.36 – 6.27 (m, 1H), 5.49 (d, $J = 2.4$ Гц, 2H), 4.53 (d, $J = 11.8$ Гц, 1H), 4.42 (dd, $J = 12.0, 4.8$ Гц, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 1H), 4.08 – 3.36 (m, 9H), 3.23 (d, $J = 4.2$ Гц, 1H), 2.59 (dd, $J = 4.6, 2.0$ Гц, 3H), 1.31 – 1.23 (m, 1H), 1.11 (t, $J = 3.2$ Гц, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 6H), 0.84 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 0.68 (dd, $J = 8.0, 3.8$ Гц, 1H).	677.40
I-80A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.37 – 8.20 (m, 2H), 7.90 – 7.73 (m, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 12H), 7.15 (dd, $J = 20.0, 7.8$ Гц, 2H), 5.34 (d, $J = 5.8$ Гц, 2H), 4.58 – 4.23 (m, 3H), 4.15 – 3.34 (m, 9H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 2.58 (dd, $J = 10.2, 4.4$ Гц, 3H), 1.22 (d, $J = 8.4$ Гц, 12H), 1.10 – 0.96 (m, 4H).	745.5
I-80B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.19 (m, 2H), 7.95 – 7.74 (m, 2H), 7.28 (tdd, $J = 27.4, 14.9, 8.1$ Гц, 14H), 5.35 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.53 (t, $J = 11.9$ Гц, 1H), 4.46 – 4.28 (m, 2H), 4.11 – 3.87 (m, 2H), 3.86 – 3.54 (m, 5H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 3H), 1.35 – 1.21 (m, 11H), 1.12 – 1.00 (m, 4H), 0.99 – 0.84 (m, 1H).	745.5
I-81A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.38 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 12.8$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J = 4.6$ Гц, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.44 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Гц, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 4.34 – 3.62 (m, 8H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 1H), 1.15 – 1.02 (m, 5H), 0.88 (s, 1H), 0.87 – 0.78 (m, 1H), 0.66 (s, 1H).	588.40
I-81B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.38 (d, $J = 10.8$ Гц, 1H), 8.39 (d, $J = 12.4$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.63 (d, $J = 7.4$ Гц, 4H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.32 (dt, $J = 19.8, 9.2$ Гц, 6H), 5.37 (s, 2H), 4.43 – 3.99 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 14.8$ Гц, 6H), 0.92 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 0.83 (s, 1H), 0.66 (s, 1H).	588.40
I-82A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38 – 8.28 (m, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 10H), 5.35	671.45

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(s, 2H), 4.55 – 4.41 (m, 2H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.20 – 3.40 (m, 11H), 3.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.15 – 3.12 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.6 Гц, 3H), 2.13 – 1.90 (m, 2H), 1.10 – 1.05 (m, 3H), 0.40 – 0.33 (m, 4H).	
I-82B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.46 – 8.27 (m, 2H), 7.95 – 7.76 (m, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 10H), 5.34 (s, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 2H), 4.11 – 3.56 (m, 8H), 3.50 – 3.37 (m, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 5H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 2.19 – 1.98 (m, 2H), 1.12 – 0.99 (m, 3H), 0.48 – 0.32 (m, 4H).	671.2
I-83A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.52 – 8.21 (m, 2H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.71 – 7.15 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.54 – 3.50 (m, 11H), 3.23 – 2.65 (m, 3H), 2.00 – 1.30 (m, 5H), 1.16 – 0.88 (m, 6H), 0.87 – 0.80 (m, 1H), 0.73 – 0.57 (m, 1H).	623.50
I-83B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 30.6 Гц, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 13.4 Гц, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 5H), 7.34 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.56 – 3.34 (m, 3H), 3.09 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.12 – 1.08 (m, 3H), 1.05 (m, 3H), 0.85 (s, 1H), 0.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H).	623.45
I-84A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.28 – 10.21 (m, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 7H), 7.22 – 7.14 (m, 5H), 5.38 – 5.34 (m, 2H), 4.28 – 3.63 (m, 10H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.12 – 1.08 (m, 1H), 1.06 – 1.02 (m, 3H), 0.91 – 0.87 (m, 1H), 0.86 – 0.76 (m, 2H), 0.69 – 0.60 (m, 1H).	602.1
I-84B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.26 – 10.18 (m, 1H), 8.42 – 8.33 (m, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 7H), 7.21 – 7.13 (m, 5H), 5.38 – 5.33 (m, 2H), 4.39 – 3.90 (m, 4H), 3.88 – 3.62 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 1.43 – 1.29 (m, 1H), 1.12 – 0.99 (m, 5H), 0.89 – 0.76 (m, 2H), 0.68 – 0.60 (m, 1H).	602.2
I-85	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7.83 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 2H), 7.29-7.37 (m, 7.4H), 7.23 (m, 2.6H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 5.31-5.36 (m, 2H), 4.98-5.02 (m, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 3.75-4.21 (m, 11H), 3.43-3.54 (m, 4H), 3.06 (m, 1H), 2.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 0.5H), 1.99-2.05 (m, 1.5H), 1.13-1.22 (m, 10H), 0.88 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 0.72-0.77 (m, 1H).	731.5
I-86	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.15-8.23 (m, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 7.26-7.36 (m, 10H), 5.33-5.38 (m, 2H), 4.90-4.97 (m, 1H), 4.42-4.66 (m, 3H),	697.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		4.04-4.22 (m, 3H), 3.84-4.00 (m, 5H), 3.35-3.53 (m, 8H), 2.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 0.4H), 2.00-2.05 (m, 0.7H), 1.58-1.61 (m, 0.5H), 1.45-1.49 (m, 0.5H), 1.22-1.24 (m, 2H), 1.17-1.18 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 4H), 1.03 (m, 1H), 0.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 0.74-0.79 (m, 1H).	
I-87A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.30 (m, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.56 – 3.44 (m, 12H), 3.30 (s, 3H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.2 Гц, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 3H).	655.4
I-87B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.28 (m, 2H), 7.95 – 7.75 (m, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.59 – 4.35 (m, 2H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 2H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.51 – 3.34 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.60 (q, <i>J</i> = 3.8 Гц, 3H), 1.30 – 1.24 (m, 1H), 1.11 – 1.01 (m, 4H).	655.4
I-88 - Mix	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.24 – 8.18 (m, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.55 – 3.82 (m, 10H), 3.39 (s, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 3H), 1.51 – 1.37 (m, 1H), 1.22 – 1.09 (m, 9H), 1.03 (s, 1H), 0.78 (s, 1H).	551.4
I-88A	9A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.34 (m, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.26-4.13 (m, 2H), 4.09-3.90 (m, 5H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 9H), 0.86-0.84 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 1H).	551.4
I-88B	9B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.32 (m, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 4H), 3.83-3.62 (m, 5H), 2.59 (t, <i>J</i> =4.8 Гц, 3H), 1.36-1.35 (m, 1H), 1.12-0.95 (m, 9H), 0.87-0.86 (m, 1H), 0.69-0.68 (m, 1H).	551.4
I-89A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.43 – 8.27 (m, 2H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.43 – 7.19 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.21 – 3.38 (m, 10H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.4 Гц, 3H), 1.17 – 1.04 (m, 15H), 0.92 – 0.86 (m, 1H).	669.5
I-89B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.44 – 8.26 (m, 2H), 7.96 – 7.75 (m, 2H), 7.45 – 7.12 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 4.45 – 4.21 (m, 2H), 4.11 – 3.77 (m, 5H), 3.77 – 3.46 (m, 4H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> = 3.6 Гц, 3H), 1.18 – 0.92 (m, 16H).	669.5
I-90A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.31 (m, 2H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.57 – 4.40 (m, 2H), 4.39 – 3.42 (m, 11H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.4 Гц, 3H), 1.52 – 1.35 (m, 6H),	633.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1.10 – 1.05 (m, 3H).	
I-90B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.28 (m, 2H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.55 – 3.38 (m, 13H), 2.61 – 2.58 (m, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 22.0 Гц, 6H), 1.11 – 1.01 (m, 3H).	633.45
I-91A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.30 (m, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.39 – 7.10 (m, 10H), 5.34 – 5.23 (m, 2H), 4.35 – 3.49 (m, 11H), 3.20 – 2.59 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.79 – 1.31 (m, 4H), 1.31 – 0.98 (m, 9H), 0.90 – 0.63 (m, 2H).	594.5
I-91B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.28 (m, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 1H), 7.38 – 7.09 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.29 – 3.90 (m, 5H), 3.87 – 3.49 (m, 6H), 3.17 – 2.94 (m, 1H), 2.90 – 2.63 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 1.80 – 1.51 (m, 3H), 1.49 – 1.28 (m, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 2H), 1.14 – 1.00 (m, 6H), 0.90 – 0.80 (m, 1H), 0.71 – 0.62 (m, 1H).	594.45
I-92A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.37-8.29 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.19-3.86 (m, 6H), 3.79-3.63 (m, 3H), 3.58-3.4 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.60 (dd, <i>J</i> =4.8 Гц, 3H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.09-1.06 (m, 3H), 0.36-0.29 (m, 4H).	657.1
I-92B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.30 (m, 2H), 7.96 – 7.79 (m, 2H), 7.45 – 7.18 (m, 10H), 5.37 (s, 2H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 11.7 Гц, 1H), 4.47 – 4.25 (m, 2H), 4.15 – 3.98 (m, 3H), 3.96 – 3.40 (m, 7H), 3.28 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 2H), 2.63 (d, <i>J</i> = 4.5 Гц, 3H), 2.28 – 2.04 (m, 2H), 1.17 – 0.99 (m, 3H), 0.45 – 0.29 (m, 4H).	657.5
I-93	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.34 (m, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.17 (m, 10H), 5.38 – 5.28 (m, 2H), 4.38 – 3.58 (m, 10H), 1.12 – 0.92 (m, 7H), 0.84 (s, 1H), 0.70 – 0.58 (m, 1H).	579.1
I-94A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.28 (m, 2H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.55 – 4.35 (m, 3H), 4.02 – 3.37 (m, 10H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.6 Гц, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 44.0 Гц, 6H), 1.08 (t, <i>J</i> = 5.4 Гц, 3H), 0.81 (dq, <i>J</i> = 13.2, 6.4, 6.0 Гц, 5H), 0.41 (s, 2H).	669.50
I-94B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.21 (m, 2H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.39 – 7.13 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 2H), 4.56 – 4.35 (m, 3H), 4.33 – 3.44 (m, 10H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 3H), 1.49 – 1.31 (m, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 4H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 17.6, 6.2 Гц, 3H), 0.87 – 0.81 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 5H), 0.49 – 0.39	669.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 2H).	
I-95A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.27 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 4.56 – 4.5 (m, 1H), 4.47 – 4.4(m, 1H), 4.38 – 4.31(m, 1H), 4.27 – 4.21(m, 1H), 4.08 – 3.39 (m, 13H), 3.24 (t, <i>J</i> = 11.6 Гц, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.41 – 1.17 (m, 5H), 1.11 – 1.01 (m, 9H), 0.84 (t, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 0.68 – 0.61 (m, 1H).	649.2
I-95B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.18 – 8.07 (m, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 5H), 4.61 – 4.56 (m, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.29 – 4.12 (m, 3H), 4.05 (dt, <i>J</i> = 22.2, 7.2 Гц, 4H), 3.96 – 3.86 (m, 5H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 3H), 1.40 – 1.29 (m, 3H), 1.21 – 1.17 (m, 4H), 1.15 – 1.11 (m, 4H), 1.07 – 1.02 (m, 1H), 0.81 – 0.75 (m, 1H).	649.5
I-96A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.45 – 8.32 (m, 2H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 2.6 Гц, 2H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 4.23 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.41 (m, 8H), 3.31 – 3.04 (m, 3H), 1.39 – 1.22 (m, 1H), 1.11 – 0.97 (m, 6H), 0.87 – 0.82 (m, 1H), 0.69 – 0.59 (m, 1H).	570.4
I-96B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.48 – 8.32 (m, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 10H), 5.38 – 5.33 (m, 2H), 4.52 – 4.40 (m, 2H), 4.33 – 3.54 (m, 8H), 3.51 – 3.35 (m, 3H), 3.29 – 3.05 (m, 2H), 1.40 – 1.21 (m, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 6H), 0.90 – 0.81 (m, 1H), 0.71 – 0.59 (m, 1H).	570.1
I-97	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.14-8.23 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.17-7.42 (m, 10H), 5.33-5.38 (m, 2H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.84-4.20 (m, 8H), 3.43-3.58 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 2.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 2.02-2.03 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 3H), 1.43-1.53 (m, 4H), 1.18 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 2H), 1.10-1.12 (m, 4H), 1.02-1.04 (m, 1H), 0.90 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 0.74-0.79 (m, 1H).	695.5
I-98	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.15-8.23 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.19-7.36 (m, 10H), 5.33-5.38 (m, 2H), 4.95-5.02 (m, 1H), 4.30-4.65 (m, 5H), 3.81-4.21 (m, 10H), 3.35-4.43 (m, 2H), 2.41-2.98 (m, 5H), 2.19 (t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 0.4H), 2.00-2.05 (m, 0.7 H), 1.60-1.78 (m, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2H), 1.10-1.12 (m, 4H), 1.01-1.04 (m, 1H), 0.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 0.73-0.79 (m, 1H).	725.5
I-99	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7.82-7.83 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 10H), 6.70-6.77 (m, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.454.48 (m, 1H),	695.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.60-4.20 (m, 14H), 3.05 (s, 1H), 1.99-2.03 (m, 1H), 1.12-1.24 (m, 16H), 0.85-0.90 (m, 1H), 0.72-0.75 (m, 1H).	
I-100A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.59-8.53 (m, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =11.6 Гц, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.55-4.42 (m, 4H), 4.28-3.87 (m, 4H), 3.78-3.62 (m, 3H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.26-3.25 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 3H), 1.07-1.02 (m, 9H).	615.2
I-100B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.57 – 8.47 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.07 – 7.90 (m, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 2H), 4.54 – 4.43 (m, 3H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.01 – 3.76 (m, 3H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 3H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 1.09 (s, 9H).	615.2
I-101A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.51 – 8.41 (m, 1H), 8.38 – 8.35 (m, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.41 – 7.07 (m, 10H), 5.39 – 5.32 (m, 2H), 4.28 – 3.80 (m, 6H), 3.80 – 3.57 (m, 3H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 5H), 1.67 – 1.47 (m, 4H), 1.35 – 1.22 (m, 1H), 1.10 – 1.07 (m, 1H), 1.06 – 1.00 (m, 5H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.67 – 0.60 (m, 1H).	625.2
I-101B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.30 (m, 2H), 8.01 – 7.78 (m, 2H), 7.38 – 7.08 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.38 – 4.10 (m, 2H), 4.09 – 3.85 (m, 3H), 3.85 – 3.53 (m, 4H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 5H), 1.73 – 1.40 (m, 4H), 1.34 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.6 Гц, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 6H), 0.85 (q, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 0.72 – 0.62 (m, 1H).	625.2
I-102A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 11.4 Гц, 2H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 2H), 4.21 – 3.42 (m, 10H), 3.16 (d, <i>J</i> = 18.8 Гц, 3H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.6 Гц, 3H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.07 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 3H), 0.78 (s, 2H), 0.49 (s, 2H).	671.45
I-102B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.45 – 8.26 (m, 2H), 7.96 – 7.7 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 2H), 4.24 – 3.37 (m, 10H), 3.30 (s, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 18.0 Гц, 3H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 1.76 – 1.56 (m, 2H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 18.6, 6.2 Гц, 3H), 0.87 – 0.77 (m, 2H), 0.53 (s, 2H).	671.5
I-103A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> =8.4 Гц, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.18-3.96 (m, 4H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.52-	560.1

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.42 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> =4.4 Гц, 2H), 2.57-2.55 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 5H), 1.44-1.42 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 3H), 1.03-1.00 (m, 3H), 0.91-0.81 (m, 3H), 0.43-0.40 (m, 2H), 0.10-0.05 (m, 2H).	
I-103B	1B	¹ H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 0.06 – 0.12 (2H, m), 0.40 – 0.46 (2H, m), 0.77 – 0.98 (4H, m), 1.02 (2H, d, <i>J</i> =6.2 Гц), 1.08 – 1.21 (3H, m), 1.41 (1H, s), 1.61 (5H, d, <i>J</i> =12.4 Гц), 1.93 – 2.01 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.09 (1H, m), 3.19 – 3.27 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.61 – 3.89 (5H, m), 3.94 – 4.17 (4H, m), 4.20 – 4.33 (1H, m), 7.77 – 7.89 (1H, m), 8.20 – 8.31 (1H, m), 8.33 – 8.39 (1H, m), 9.25 (1H, s).	560.40
I-104	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.08-8.16 (m, 1H), 7.80-7.83(d, <i>J</i> = 13.2 Гц, 1H), 7.19-7.27 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.79-4.86 (m, 1H), 3.50-4.49 (m, 13H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 6H), 1.30-1.41(m, 3H), 1.00-1.07(m, 10H), 0.67-0.83(m, 11H).	729.5
I-105	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.21 (d, <i>J</i> =14.8 Гц, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =12.0 Гц, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 3.70-4.41 (m, 12H), 3.35-3.51 (m, 3H), 3.11-3.24 (m, 2H), 2.84-3.04 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 1H), 1.55-1.88 (m, 9H), 1.04-1.29 (m, 13H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.88-0.97 (m, 3H), 0.76-0.80 (m, 1H).	731.5
I-106	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8.15-8.23 (m, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 10H), 5.33-5.38 (m, 2H), 4.28-4.66 (m, 4H), 3.76-4.23 (m, 12H), 3.35-3.37 (m, 1H), 2.02-2.21 (m, 5H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.29-1.30 (m, 6H), 1.18-1.24 (m, 4H), 1.09-1.15 (m, 4H), 1.01-1.04 (m, 1H), 0.88-0.91 (m, 1H), 0.76-0.79 (m, 1H).	707.5
I-107	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.17-8.25 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.70-4.43 (m, 15H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 5H), 1.02-1.20 (m, 13H), 0.86-0.97 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 1H).	713.5
I-108A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 15.0 Гц, 2H), 7.41 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 4.50 – 4.26 (m, 3H), 3.92 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.62 – 3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.5 Гц, 3H), 1.21 – 1.05 (m, 7H).	681.4
I-108B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36-8.31 (m, 2H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 10H), 5.35-5.34 (m,	681.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		2H), 4.52 (t, <i>J</i> =12 Гц, 1H), 4.44-4.34 (m, 3H), 4.12-3.96 (m, 3H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.61-2.59 (m, 3H), 1.28-1.04 (m, 7H).	
I-109A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 11.0 Гц, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.56 – 4.41 (m, 2H), 4.39 – 3.37 (m, 11H), 3.30 (s, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.4 Гц, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 1H), 0.84 (s, 8H), 0.40 (s, 2H).	669.45
I-109B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 22.6 Гц, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 20.0 Гц, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 3.8 Гц, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 4.44 – 3.44 (m, 12H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.38 – 1.23 (m, 2H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.2 Гц, 3H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 8H), 0.43 (s, 2H).	669.45
I-110A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 14.4 Гц, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 2H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.31 – 3.53 (m, 11H), 3.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 1H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 10.0, 4.4 Гц, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.63 – 1.29 (m, 7H), 1.17 – 1.00 (m, 11H), 0.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H), 0.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H).	633.4
I-110B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.18 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 17.8 Гц, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.38 – 3.49 (m, 11H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 2.59 (t, <i>J</i> = 5.0 Гц, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.63 – 1.33 (m, 7H), 1.16 – 0.94 (m, 11H), 0.91 – 0.81 (m, 1H), 0.68 (m, 1H).	633.5
I-111	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.18-8.24 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =12.0 Гц, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.88-4.96 (m, 1H), 3.64-4.56 (m, 13H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.13-3.28 (m, 4H), 2.44-3.05 (m, 3H), 1.61-1.85 (m, 8H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.01-1.22 (m, 13H), 0.83-0.97 (m, 3H), 0.74-0.79 (m, 1H).	745.5
I-112A	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13.59-13.56 (m, 1H), 8.39-8.31 (m, 1H), 8.25-8.16 (m, 1H), 7.93-7.80 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.36-7.21 (m, 6H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 4.26-4.05 (m, 3H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 3H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.18-1.01 (m, 9H), 0.85-0.83 (m, 1H), 0.67-0.61 (m, 1H).	601.5
I-112B	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13.58 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =8.4 Гц, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 4.57-4.30 (m, 4H), 4.25-4.20 (m, 1H),	601.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		4.16-4.13 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.83-3.64 (m, 3H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 3H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.14-1.06 (m, 7H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 1H), 0.72-0.63 (m, 1H).	
I-113A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 7.42 – 7.22 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.97 – 3.54 (m, 11H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.6 Гц, 3H), 1.24 (dd, <i>J</i> = 13.4, 6.8 Гц, 2H), 1.18 – 1.10 (m, 2H).	667.4
I-113B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.51 – 8.49 (m, 1H), 8.36 – 8.32 (m, 1H), 8.00 – 7.99 (m, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 10H), 5.35 – 5.34 (m, 2H), 4.48 – 4.45 (m, 3H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.60 – 3.56 (m, 3H), 3.38 – 3.36 (m, 1H), 3.29 – 3.27 (m, 2H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 2.51 (s, 1H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 1.17 – 1.14 (m, 2H).	667.4
I-114A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 14.6 Гц, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 16.6 Гц, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 2H), 4.46 – 4.34 (m, 3H), 4.03 – 3.40 (m, 8H), 2.63 – 2.57 (m, 3H), 1.31 – 1.16 (m, 1H), 1.11 – 1.04 (m, 3H), 0.75 (s, 2H), 0.34 (s, 4H), 0.02 (s, 2H).	653.45
I-114B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.29 (m, 2H), 7.96 – 7.75 (m, 2H), 7.38 – 7.21 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 3H), 4.09 – 3.95 (m, 2H), 3.93 – 3.41 (m, 7H), 2.63 – 2.57 (m, 3H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 1.07 (dd, <i>J</i> = 17.2, 6.2 Гц, 3H), 0.85 – 0.72 (m, 2H), 0.44 – 0.34 (m, 4H), 0.12 – 0.01 (m, 2H).	653.45
I-115	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.91 – 8.90 (m, 1H), 8.41 – 8.35 (m, 1H), 8.26 – 8.24 (m, 1H), 4.88 – 4.86 (m, 1H), 4.21 – 4.02 (m, 3H), 3.98 – 3.83 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.61 – 3.40 (m, 7H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 7H), 1.46 – 1.30 (m, 6H), 1.17 – 1.09 (m, 6H), 1.07 – 1.03 (m, 6H), 0.87 – 0.84 (m, 3H), 0.69 – 0.66 (m, 1H).	679.4
I-116A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.23 – 8.18 (m, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 10H), 5.40 – 5.36 (m, 2H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 2H), 4.34 – 4.31 (m, 1H), 4.20 – 3.94 (m, 6H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.61 – 3.58 (m, 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 3H), 1.46 – 1.37 (m, 2H), 1.22 – 1.15 (m, 4H), 0.93 – 0.71 (m, 4H), 0.48 – 0.37 (m, 2H), 0.11 – 0.05 (m, 2H).	667.45
I-116B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.27 (m, 2H), 7.94 – 7.77 (m, 2H), 7.39 – 7.17 (m, 10H), 5.35	667.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(s, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.29 – 3.58 (m, 8H), 3.50 – 3.33 (m, 2H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 3H), 1.47 – 1.29 (m, 2H), 1.13 – 1.00 (m, 3H), 0.80 (s, 2H), 0.74 – 0.61 (m, 1H), 0.54 (s, 2H), 0.40 – 0.28 (m, 2H), 0.08 – -0.01 (m, 2H).	
I-117A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 9.8 Гц, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 7H), 5.35 (s, 2H), 4.55 – 4.34 (m, 6H), 3.99 – 3.44 (m, 9H), 2.62 – 2.58 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.09 – 1.05 (m, 3H), 0.84 (s, 2H), 0.55 (s, 2H).	659.45
I-117B	7B	¹ H ЯМР (400 МГц, Chloroform- <i>d</i>) δ 7.83 (s, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 10H), 5.31 (s, 2H), 4.69 – 4.42 (m, 5H), 4.35 – 3.76 (m, 9H), 3.10 (s, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 3H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.16 – 0.93 (m, 5H), 0.64 (s, 2H).	659.45
I-118	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 – 8.28 (m, 1H), 4.90 – 4.82 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 1H), 3.93 – 3.66 (m, 3H), 3.63 – 3.48 (m, 5H), 3.46 – 3.35 (m, 4H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.17 – 3.13 (m, 1H), 1.94 – 1.91 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 7H), 1.47 – 1.37 (m, 5H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), 1.20 – 1.08 (m, 6H), 1.06 – 1.02 (m, 6H), 0.89 – 0.83 (m, 3H), 0.70 – 0.66 (m, 1H).	559.4
I-119A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 14.2 Гц, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 15.6 Гц, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.29 – 3.57 (m, 14H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 2H), 1.32 (d, <i>J</i> = 19.8 Гц, 1H), 1.18 – 0.99 (m, 12H), 0.85 (s, 1H), 0.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H).	649.45
I-119B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.29 – 8.14 (m, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 4.65 – 4.49 (m, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.27 – 3.81 (m, 10H), 3.48 – 3.33 (m, 4H), 3.20 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 9.2, 6.6 Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 – 1.69 (m, 1H), 1.60 (t, <i>J</i> = 16.0 Гц, 2H), 1.52 – 1.35 (m, 1H), 1.33 – 1.09 (m, 11H), 1.04 (q, <i>J</i> = 5.8, 4.8 Гц, 2H), 0.83 – 0.73 (m, 1H).	649.5
I-120A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (dd, <i>J</i> = 18.8, 8.0 Гц, 1H), 8.44 – 8.31 (m, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 7.43 – 7.08 (m, 8H), 5.36 (s, 2H), 5.31 – 5.2 (m, 1H), 4.27 – 3.59 (m, 8H), 3.24 – 3.03 (m, 1H), 2.99 – 2.75 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (s, 1H), 1.98 – 1.73 (m, 1H), 1.41 – 1.28 (m, 1H), 1.15 – 1.03 (m, 6H), 0.86 (s, 1H), 0.67 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Гц, 1H).	586.0
I-120B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (q, <i>J</i> = 9.8, 8.8 Гц, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 14.6 Гц, 1H), 7.43 – 7.08 (m, 8H), 5.36 (s, 2H), 5.28 (dq, <i>J</i> =	586.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		16.4, 7.8 Гц, 1H), 4.35 (t, $J = 10.4$ Гц, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 10.4$ Гц, 1H), 3.83 (d, $J = 17.2$ Гц, 2H), 3.64 (d, $J = 14.2$ Гц, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 1H), 2.98 – 2.77 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 1.86 (dq, $J = 17.2, 8.9$ Гц, 1H), 1.35 (d, $J = 18.4$ Гц, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 6H), 0.86 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 0.71 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Гц, 1H).	
I-121A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.25 – 8.13 (m, 2H), 7.84 – 7.70 (m, 2H), 4.31 – 4.11 (m, 2H), 4.10 – 3.99 (m, 3H), 3.99 – 3.38 (m, 10H), 3.30 – 3.18 (m, 3H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 3H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 5H), 1.49 – 0.98 (m, 18H), 0.91 – 0.77 (m, 3H), 0.71 – 0.62 (m, 1H).	655.1
I-121B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28 – 8.16 (m, 2H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 4.39 – 3.95 (m, 7H), 3.91 – 3.46 (m, 8H), 3.27 – 3.19 (m, 3H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.59 (t, $J = 4.8$ Гц, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.62 (s, 5H), 1.44 – 1.33 (m, 4H), 1.27 – 1.17 (m, 3H), 1.14 – 0.99 (m, 10H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 0.89 – 0.78 (m, 3H), 0.69 (td, $J = 7.8, 4.0$ Гц, 1H).	655.5
I-122A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.30 (m, 2H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.25 – 3.54 (m, 9H), 3.28 – 3.01 (m, 6H), 1.40 – 1.29 (m, 1H), 1.15 – 1.01 (m, 6H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	494.35
I-122B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.31 (m, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.32 – 3.59 (m, 9H), 3.30 (s, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 1H), 1.14 – 1.02 (m, 6H), 0.85 (s, 1H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	494.0
I-123 - Mix	14	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.25 – 8.16 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 4.56 – 3.76 (m, 10H), 3.48 – 3.33 (m, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 3H), 1.79 – 1.62 (m, 6H), 1.57 – 1.38 (m, 2H), 1.37 – 1.08 (m, 14H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 0.91 (q, $J = 11.8$ Гц, 2H), 0.77 (dd, $J = 7.6, 4.0$ Гц, 1H).	647.5
I-123A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.31 (m, 1H), 8.25 – 8.1 (m, 1H), 7.88 – 7.68 (m, 2H), 7.4 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.31 – 4.03 (m, 3H), 4.03 – 3.58 (m, 7H), 3.55 – 3.38 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 3H), 1.71 – 1.56 (m, 5H), 1.50 – 1.26 (m, 2H), 1.22 – 0.99 (m, 12H), 0.91 – 0.75 (m, 3H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	647.5
I-123B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.16 (m, 2H), 7.88 – 7.68 (m, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.39 – 4.19 (m, 2H), 4.13 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H),	647.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		4.04 – 3.99 (m, 2H), 3.78 – 3.60 (m, 5H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.61 – 2.57 (m, 3H), 1.62 (br s, 6H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 1.11 (s, 5H), 1.07 – 1.05 (m, 3H), 1.02 – 0.99 (m, 2H), 0.96 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1H), 0.87 – 0.78 (m, 3H), 0.71 – 0.66 (m, 1H).	
I-125	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.91-7.97 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 5H), 4.88-4.93 (m, 1H), 4.32-4.57 (m, 4H), 3.71-4.17 (m, 10H), 3.27 (m, 1H), 2.25-2.43 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.19-1.23 (m, 1H), 1.08-1.16 (m, 5H), 1.02 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 3H), 0.92-0.95 (m, 1H), 0.78-0.81 (m, 4H), 0.58-0.69 (m, 4H).	633.5
I-125A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.14 (m, 2H), 7.87 – 7.67 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.29 – 4.10 (m, 2H), 4.08 – 3.40 (m, 11H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 5H), 1.38 – 1.27 (m, 4H), 1.20 – 1.12 (m, 2H), 1.13 – 1.01 (m, 10H), 0.89 – 0.79 (m, 3H), 0.70 – 0.62 (m, 1H).	661.50
I-125B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.13 (m, 2H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.39 – 4.13 (m, 2H), 4.12 – 3.39 (m, 11H), 2.63 – 2.57 (m, 3H), 1.61 (s, 5H), 1.39 – 1.27 (m, 4H), 1.14 – 0.93 (m, 12H), 0.89 – 0.79 (m, 3H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	661.65
I-126A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 10.6 Гц, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 6.84 (q, <i>J</i> = 8.0, 7.4 Гц, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.43 – 4.07 (m, 4H), 4.02 – 3.63 (m, 9H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 1.38 – 1.28 (m, 1H), 1.13 – 0.96 (m, 6H), 0.86 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 0.67 (td, <i>J</i> = 8.2, 3.6 Гц, 1H).	557.40
I-126B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.87 – 8.72 (m, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 11.3 Гц, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 6.89 – 6.78 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 16.2, 6.0 Гц, 1H), 4.28 – 4.08 (m, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 24.0 Гц, 3H), 3.83 (d, <i>J</i> = 9.3 Гц, 5H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 1H), 1.31 – 1.27 (m, 1H), 1.13 – 1.08 (m, 3H), 1.07 – 1.02 (m, 3H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	557.4
I-127A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.79 – 8.65 (m, 1H), 8.39 – 8.30 (m, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 14.4 Гц, 1H), 7.41 – 7.00 (m, 9H), 5.34 (d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 4.30 – 3.84 (m, 5H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 1H), 1.40 –	558.35

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1.30 (m, 4H), 1.14 – 1.03 (m, 7H), 0.90 – 0.84 (m, 1H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	
I-127B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.78 – 8.64 (m, 1H), 8.38 – 8.33 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.36 – 6.99 (m, 9H), 5.36 – 5.33 (m, 2H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 4.16 – 3.96 (m, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 3H), 1.12 – 0.80 (m, 8H), 0.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H).	558.4
I-128A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 5.8 Гц, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 6H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.9 Гц, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.02 – 4.88 (m, 1H), 4.23 – 3.59 (m, 8H), 3.26 – 3.07 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.12 – 0.90 (m, 6H), 0.82 (m, 1H), 0.70 – 0.60 (m, 1H).	558.4
I-128B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.75-8.69 (m, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 6H), 7.16-7.12 (m, 2H), 8.75-8.69 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 6H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.35-5.34 (m, 2H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 4H), 1.12-1.02 (m, 6H), 0.86-0.85 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 1H).	558.4
I-129A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.27 – 9.22 (m, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 1H), 4.29 – 4.05 (m, 4H), 4.03 – 3.77 (m, 4H), 3.77 – 3.44 (m, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 5H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 1.26 – 1.11 (m, 4H), 1.10 – 1.06 (m, 3H), 1.05 – 0.99 (m, 5H), 0.90 – 0.77 (m, 3H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	574.4
I-129B	1B	¹ H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 0.68 (1H, m), 0.77 – 0.89 (3H, m), 0.96 (1H, t, <i>J</i> =5.8 Гц), 1.02 (2H, d, <i>J</i> =6.2 Гц), 1.06 (3H, d, <i>J</i> =6.0 Гц), 1.08 – 1.23 (6H, m), 1.34 (2H, m), 1.56 – 1.68 (5H, m), 2.59 (3H, t, <i>J</i> =4.8 Гц), 3.04 – 3.12 (1H, m), 3.17 – 3.29 (2H, m), 3.42 – 3.52 (1H, m), 3.63 – 3.87 (5H, m), 3.98 – 4.27 (4H, m), 4.29 – 4.41 (1H, m), 7.77 – 7.89 (1H, m), 8.24 – 8.41 (2H, m), 9.25 (1H, s).	574.40
I-130A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.32 (m, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.33 – 3.59 (m, 11H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.37 – 1.20 (m, 2H), 1.12 – 1.01 (m, 9H), 0.85 – 0.81 (m, 9H), 0.69 – 0.65 (m, 1H).	621.45

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-130B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.40 – 8.12 (m, 2H), 7.90 – 7.70 (m, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.17 – 3.55 (m, 9H), 3.51 – 3.37 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.40 – 1.31 (m, 1H), 1.14 – 1.09 (m, 3H), 1.07 – 1.01 (m, 5H), 1.00 – 0.96 (m, 1H), 0.89 – 0.85 (m, 1H), 0.85 – 0.80 (m, 6H), 0.80 – 0.77 (m, 3H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	621.1
I-131A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.40 – 8.24 (m, 2H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.26 – 3.56 (m, 12H), 3.31 – 3.27 (m, 4H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 6H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	550.4
I-131B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.40 – 8.25 (m, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.34 – 3.58 (m, 12H), 3.30 (s, 2H), 3.25 – 3.22 (m, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.48 – 1.29 (m, 2H), 1.14 – 1.03 (m, 6H), 0.88 – 0.81 (m, 1H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	550.0
I-132	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.48 – 8.40 (m, 1H), 8.36 – 8.33 (m, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 5.17 (q, J=9.2 Гц, 2H), 4.88 – 4.85 (m, 1H), 4.24 – 3.94 (m, 4H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.58 (m, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 5H), 3.25 – 3.22 (m, 1H), 3.17 – 3.13 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 6H), 1.44 – 1.23 (m, 7H), 1.19 – 1.09 (m, 6H), 1.06 – 1.03 (m, 6H), 0.86 – 0.85 (m, 1H), 0.69 – 0.67 (m, 1H).	693.3
I-133A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 – 8.62 (m, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 6H), 7.21 – 7.06 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 4.29 – 3.75 (m, 7H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.23 – 3.01 (m, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 1H), 1.41 – 1.21 (m, 1H), 1.11 – 0.99 (m, 6H), 0.90 – 0.83 (m, 1H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	586.35
I-133B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.66 – 8.60 (m, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.38 – 7.14 (m, 8H), 5.36 (s, 2H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.35 – 4.02 (m, 3H), 3.99 – 3.80 (m, 3H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.21 – 3.04 (m, 1H), 2.97 – 2.75 (m, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.14 – 1.09 (m, 3H), 1.07 – 1.04 (m, 3H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.73 – 0.66 (m, 1H).	586.30
I-134A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 8.27-8.16(m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.12-3.86 (m, 6H), 3.77-3.71 (m, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.43-3.38	550.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 1H), 3.31-3.21 (m, 6H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.12-1.02 (m, 6H), 0.86-0.84 (m, 1H), 0.70-0.65 (m, 1H).	
I-134B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.37-8.35 (m, 1H), 8.30-8.17 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.36-4.16 (m, 1H), 4.08-3.83 (m, 6H), 3.80-3.57 (m, 5H), 3.28-3.20 (m, 6H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 6H), 0.86-0.83 (m, 1H), 0.70-0.68 (m, 1H).	550.3
I-135A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 11.0 Гц, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.69 – 4.54 (m, 1H), 4.32 – 3.92 (m, 4H), 3.89 – 3.68 (m, 4H), 3.66 – 3.38 (m, 4H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 1.78 – 1.58 (m, 5H), 1.48 (s, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 30.6 Гц, 1H), 1.24 – 1.12 (m, 3H), 1.11 – 1.02 (m, 6H), 1.01 – 0.94 (m, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 3H), 0.72 – 0.61 (m, 1H).	620.5
I-135B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 1H), 7.91 – 7.74 (m, 2H), 7.41 – 7.20 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 10.4, 5.4 Гц, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 3H), 3.85 – 3.70 (m, 4H), 3.65 – 3.38 (m, 4H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 5H), 1.46 (s, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.25 – 1.14 (m, 3H), 1.13 – 1.09 (m, 5H), 1.05 (d, <i>J</i> = 3.4 Гц, 2H), 1.01 – 0.92 (m, 3H), 0.86 (s, 2H), 0.68 (s, 1H).	620.5
I-136A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.42 – 8.27 (m, 2H), 7.9 – 7.78 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 4H), 7.16 (q, <i>J</i> = 9.4 Гц, 4H), 5.34 (s, 2H), 4.56 – 4.30 (m, 3H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 4.09 – 3.59 (m, 8H), 3.56 – 3.38 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 3H), 1.35 – 1.21 (m, 1H), 1.15 – 0.99 (m, 9H), 0.84 (t, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 0.69 – 0.56 (m, 1H).	677.5
I-136B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.30 (m, 2H), 7.94 – 7.77 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 4H), 7.21 – 7.09 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 4.50 (t, <i>J</i> = 13.0 Гц, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 3H), 3.90 – 3.76 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 1H), 2.62 – 2.58 (m, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 1H), 1.13 – 1.00 (m, 9H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	677.45
I-137A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 14.6 Гц, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 15.4 Гц, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.29 – 4.02 (m, 3H), 4.00 – 3.56 (m, 7H), 3.53 – 3.39 (m, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.71 (dt, <i>J</i> = 13.4, 6.6 Гц, 1H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 1.13 – 1.01 (m, 9H),	607.45

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		0.88 – 0.84 (m, 1H), 0.82 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 6H), 0.69 – 0.64 (m, 1H).	
I-137B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.25 – 8.16 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 16.8 Гц, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.37 (q, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 4.27 – 3.77 (m, 9H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.77 (dq, <i>J</i> = 12.8, 6.2 Гц, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 1H), 1.19 – 1.11 (m, 8H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.7 Гц, 2H), 0.87 (ddd, <i>J</i> = 11.2, 5.4, 2.4 Гц, 6H), 0.79 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.2 Гц, 1H).	607.45
I-138	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 4.22-4.40 (m, 3H), 3.87-4.18 (m, 6H), 3.55-3.75 (m, 10H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 5H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.11-1.22 (m, 12H), 0.90-0.90 (m, 3H), 0.76-0.82 (m, 1H).	630.4
I-139	26A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.66 – 8.60 (m, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 2H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.36 – 7.19 (m, 10H), 5.39 – 5.37 (m, 2H), 4.44 – 4.14 (m, 3H), 4.12 – 3.76 (m, 7H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.20 – 1.13 (m, 2H), 1.11 – 1.09 (m, 2H), 1.01 – 0.96 (m, 1H), 0.90 – 0.84 (m, 2H), 0.77 – 0.71 (m, 1H).	603.0
I-140A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.64 – 8.55 (m, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 1H), 7.40 – 7.14 (m, 8H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.27 – 3.60 (m, 8H), 3.15 – 2.96 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 43.0 Гц, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 2H), 1.14 – 1.02 (m, 5H), 0.97 (d, <i>J</i> = 9.8 Гц, 1H), 0.90 – 0.82 (m, 1H), 0.73 – 0.63 (m, 1H).	586.3
I-140B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.26 – 8.17 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 10.6 Гц, 1H), 7.39 – 7.12 (m, 8H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.51 – 3.78 (m, 8H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.28 – 1.04 (m, 9H), 0.78 (td, <i>J</i> = 8.4, 4.0 Гц, 1H).	586.3
I-141A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.47 – 7.16 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 3H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 3.57 – 3.41 (m, 2H), 2.77 – 2.72 (m, 3H), 2.18 (d, <i>J</i> = 11.6 Гц, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 4H), 1.55 – 1.50 (m, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 1.21 – 1.17 (m, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 1H), 1.11 (s, 2H), 1.03 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1H), 0.77 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.2 Гц, 1H).	715.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-141B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.29 – 8.14 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 17.0 Гц, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.64 – 4.51 (m, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.27 – 4.07 (m, 3H), 3.99 – 3.85 (m, 4H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.55 – 3.40 (m, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 3H), 1.50 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.4 Гц, 4H), 1.30 (d, <i>J</i> = 10.6 Гц, 1H), 1.21 – 1.13 (m, 6H), 1.12 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 2H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 0.79 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.2 Гц, 1H).	715.5
I-142A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (d, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.47 – 7.13 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.91 – 4.78 (m, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 4.35 – 3.94 (m, 4H), 3.92 (d, <i>J</i> = 9.8 Гц, 1H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 15.0, 8.8 Гц, 2H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.8 Гц, 4H), 3.25 – 3.11 (m, 1H), 1.44 – 1.29 (m, 1H), 1.13 – 1.08 (m, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 3H), 0.86 (s, 1H), 0.69 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.8 Гц, 1H).	550.3
I-142B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (d, <i>J</i> = 16.4 Гц, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 2H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.4 Гц, 2H), 4.30 (d, <i>J</i> = 9.4 Гц, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 13.2 Гц, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 4H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 4H), 3.14 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 1.08 (t, <i>J</i> = 2.4 Гц, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 3H), 0.83 (s, 1H), 0.66 (s, 1H).	550.3
I-143	4B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13.50 (s, 1H), 10.61 (s, 0.5H), 8.72 – 8.68 (m, 1H), 7.94 – 7.92 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 5.5H), 4.87 – 4.72 (m, 2H), 4.56 – 4.53 (m, 1H), 4.46 – 4.42 (m, 1H), 4.36 – 4.34 (m, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 4H), 3.70 – 3.65 (m, 5H), 2.60 – 2.59 (m, 3H), 1.31 – 1.23 (m, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 9H), 0.86 – 0.84 (m, 1H), 0.70 – 0.68 (m, 7H).	587
I-144A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 14.4 Гц, 1H), 8.27 – 8.15 (m, 1H), 7.86 – 7.70 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.29 – 3.62 (m, 10H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 1H), 1.12 – 1.01 (m, 9H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	619.45
I-144B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.37 – 8.27 (m, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 17.8 Гц, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.38 – 3.74	619.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 12H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 3H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 9H), 0.89 – 0.81 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	
I-145A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.29 – 8.16 (m, 2H), 7.83 – 7.66 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.29 – 3.64 (m, 11H), 3.62 – 3.46 (m, 1H), 3.32 (s, 4H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 11.4, 4.4 Гц, 3H), 1.71 – 1.58 (m, 5H), 1.49 – 1.26 (m, 2H), 1.20 – 1.00 (m, 12H), 0.89 – 0.75 (m, 3H), 0.69 – 0.63 (m, 1H).	618.0
I-145B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.38 – 8.16 (m, 2H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 4.71 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 8.8, 4.4 Гц, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.75 (m, 5H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.42 (d, J = 1.6 Гц, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 3.09 (dt, J = 9.6, 6.8 Гц, 1H), 2.59 (t, J = 4.8 Гц, 3H), 1.61 (d, J = 13.0 Гц, 5H), 1.34 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.13 – 1.11 (m, 3H), 1.08 – 1.05 (m, 3H), 1.04 – 1.00 (m, 2H), 0.96 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 0.86 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 0.80 (m, 1H), 0.68 (m, 1H).	618.5
I-146	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.28 (q, J = 16.0, 9.0 Гц, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 1H), 4.30 – 3.98 (m, 4H), 3.92 – 3.59 (m, 5H), 3.53 – 3.39 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.61 – 2.57 (m, 3H), 1.68 – 1.55 (m, 5H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 1.28 – 1.10 (m, 6H), 1.07 – 1.04 (m, 3H), 1.02 (dd, J = 6.4, 2.4 Гц, 2H), 0.97 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 3H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	574.4
I-147	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.48 – 8.30 (m, 2H), 7.93 – 7.78 (m, 3H), 7.39 – 7.22 (m, 7H), 5.35 (s, 2H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 4.22 – 3.91 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.76 – 3.59 (m, 4H), 3.28 – 3.09 (m, 4H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 4H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.50 – 1.29 (m, 3H), 1.12 – 1.04 (m, 10H), 0.90 – 0.81 (m, 3H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	835.4
I-148A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.39 – 8.27 (m, 2H), 7.83 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 7.44 – 7.18 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.28 – 4.12 (m, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.81 (m, 4H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 3.63 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 3.31 – 3.28 (m, 3H), 3.24 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 3H), 1.77 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 1.45 – 1.28 (m, 2H), 1.14 – 1.08 (m, 3H), 1.07 – 1.01 (m, 3H), 0.85 (dd, J = 5.4, 3.6 Гц, 1H),	550.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		0.72 – 0.62 (m, 1H).	
I-148B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.18 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 13.0 Гц, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.37 – 3.55 (m, 12H), 3.30 – 3.25 (m, 3H), 3.18 – 3.01 (m, 3H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.46 – 1.27 (m, 2H), 1.14 – 1.02 (m, 6H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	550.4
I-149 – Mix	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CD) δ 8.17-8.23 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 3.92-4.25 (m, 6H), 3.66-3.87 (m, 18H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.30-3.46 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 1H), 1.88-2.12 (m, 4H), 1.65-1.75 (m, 4H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.24-1.33 (m, 3H), 1.10-1.18 (m, 9H), 1.02-1.04 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.72-0.80 (m, 1H).	737.5
I-149A	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.21–8.26 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.95-4.98 (m, 1H), 4.53-4.56 (m, 0.6H), 3.72-4.29 (m, 11.3H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 4H), 1.40-1.73 (m, 7H), 1.12-1.31 (m, 13H), 1.06 (s, 1H), 0.92-0.96 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 1H).	737.5
I-149B	16B	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.18-8.23 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 5.36-5.38 (m, 2H), 4.95-4.99 (m, 1H), 3.55-4.40 (m, 15H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 5H), 1.03-1.25 (m, 14H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 1H).	737.4
I-150 - Mix	15	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8.46-8.49 (m, 1H), 8.20–8.25 (m, 1H), 7.92–7.95 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 3.59-4.64 (m, 13H), 3.37-3.40 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 2.48-2.91 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 1.13-1.89 (m, 21H), 1.04-1.08 (m, 1H), 0.90-1.00 (m, 2H), 0.79-0.83 (m, 1H). Isolated as HCl salt	717.1
I-150A	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.21-8.26 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.90-4.94 (m, 1H), 3.67-4.39 (m, 12H), 3.36-3.66 (m, 4H), 3.18-3.28 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 9H), 1.13-1.27 (m, 12H), 0.94-1.00 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 1H).	717.1
I-150B	16B	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.21-8.26 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.90-4.94 (m, 1H), 3.67-4.39 (m, 12H), 3.36-3.66 (m, 4H), 3.18-3.28 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 9H), 1.13-1.27 (m, 12H), 0.94-1.00 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 1H).	717.1

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-151A	16A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.16-8.20 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 3.71-4.29 (m, 9H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 1H), 1.42-1.72 (m, 12H), 1.03-1.31 (m, 13H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 1H).	611.5
I-151B	16B	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.93-8.28 (m, 2H), 4.93-4.95 (m, 2H), 3.74-4.56 (m, 9H), 3.45-3.64 (m, 4H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 1.37-1.76 (m, 12H), 1.11-1.35 (m, 12H), 1.00-1.05(m, 1H), 0.89-0.97 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 1H).	611.4
I-152 - Mix	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.80-7.84 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.81-6.91 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.91-4.96 (m, 1H), 3.45-4.22 (m, 18H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 6H), 1.44-1.51 (m, 1H), 1.07-1.22 (m, 12H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 1H).	703.5
I-152A	16A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.21-8.26 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 13.6 Гц, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.89-4.93 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 0.6H), 3.62-4.29 (m, 15.4H), 3.37-3.42 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 5H), 1.13-1.50 (m, 15H), 1.04-1.06 (m, 1H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.80 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Гц, 1H).	703.5
I-152B	16B	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.21 (d, <i>J</i> = 18.4 Гц, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 7.28-7.35 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.90-4.93 (m, 1H), 3.60-4.37 (m, 18H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 5H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.04-1.24 (m, 13H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.74-0.82 (m, 1H).	703.4
I-153 - Mix	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CD) δ 8.19-8.24 (m, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.34-4.57 (m, 2H), 3.91-4.25 (m, 8H), 3.66-3.77 (m, 4H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 4H), 1.48-1.56 (m, 4H), 1.24-1.30 (m, 9H), 1.10-1.18 (m, 10H), 1.02-1.04 (m, 1H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 1H).	701.5
I-153A	16A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.20-8.26 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 15.2 Гц, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.39-4.58 (m, 2H), 3.62-4.26 (m, 13H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 5H), 1.13-1.53 (m, 20H), 1.04-1.08 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 2H), 0.80 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.2 Гц, 1H).	701.5
I-153B	16B	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.19-8.23 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 3.59-4.46 (m, 16H), 3.35-3.37 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 1H), 1.49-1.80 (m, 7H), 1.10-1.26 (m, 16H),	701.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1.03-1.05 (m, 1H), 0.89-0.97 (m, 3H), 0.76-0.80 (m, 1H).	
I-154A	16A	¹ HЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 13.22 (brs, 1H), 8.49-5.57 (m, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 4.85-4.87 (m, 1H), 3.89-4.28 (m, 4H), 3.59-3.79 (m, 7H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 4H), 1.59-1.68 (m, 4H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.21-1.31 (m, 3H), 1.02-1.15 (m, 10H), 0.80-0.87 (m, 5H), 0.66-0.68 (m, 1H).	647.4
I-154B	16B	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.95-8.16 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.50-4.39 (m, 12H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.84-2.19 (m, 4H), 1.37-1.80 (m, 7H), 0.78-1.25 (m, 15H).	647.4
I-155A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.50 – 8.33 (m, 2H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.82 (d, J = 13.6 Гц, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.26 – 4.09 (m, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.86 – 3.56 (m, 4H), 3.29 – 3.13 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 3H), 1.70 – 1.56 (m, 6H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.37 – 1.26 (m, 2H), 1.22 – 1.08 (m, 10H), 1.06 – 1.02 (m, 3H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.66 (dd, J = 7.8, 3.8 Гц, 1H).	631.5
I-155B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.40 – 8.31 (m, 2H), 7.98 – 7.76 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.38 – 4.10 (m, 2H), 4.09 – 3.88 (m, 3H), 3.85 – 3.54 (m, 4H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 2.57 (t, J = 4.8 Гц, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.52 (m, 5H), 1.51 – 1.43 (m, 1H), 1.35 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 1.25 – 1.09 (m, 10H), 1.08 – 1.01 (m, 4H), 0.91 – 0.74 (m, 3H), 0.73 – 0.60 (m, 1H).	631.5
I-156A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 1H), 4.29 – 4.04 (m, 4H), 4.00 – 3.60 (m, 6H), 3.57 – 3.42 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.62 – 2.54 (m, 3H), 1.72 – 1.57 (m, 5H), 1.50 – 1.27 (m, 2H), 1.20 – 1.00 (m, 12H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.70 – 0.62 (m, 1H).	588.0
I-156B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.41-8.25 (m, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.86-3.63 (m, 5H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (t, J=4.8 Гц, 3H), 1.63-1.60 (m, 5H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.12-1.11 (m, 4H), 1.06-1.05 (m, 3H), 1.02-0.95 (m, 3H), 0.88-0.66 (m, 5H).	588.4
I-157A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.24 – 9.22 (m, 1H), 8.28 – 8.16 (m, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 1H), 4.29 – 3.99 (m, 3H), 3.97 – 3.77 (m, 3H), 3.73 – 3.45 (m,	608.9

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		5H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 3H), 1.70 – 1.57 (m, 5H), 1.49 – 1.26 (m, 2H), 1.19 – 0.98 (m, 12H), 0.90 – 0.77 (m, 3H), 0.70 – 0.61 (m, 1H).	
I-157B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.41 – 8.15 (m, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 1H), 4.39 – 4.18 (m, 2H), 4.16 – 4.02 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 3H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 3H), 1.71 – 1.55 (m, 5H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 1.21 – 1.09 (m, 5H), 1.08 – 1.03 (m, 4H), 1.03 – 0.98 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 1H), 0.90 – 0.74 (m, 3H), 0.72 – 0.62 (m, 1H).	608.4
I-158A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.14 – 9.01 (m, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 11.4 Гц, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 5.23 – 5.09 (m, 1H), 4.27 – 4.04 (m, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.92 – 3.76 (m, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 2H), 3.23 – 3.07 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 3H), 1.52 – 1.43 (m, 3H), 1.41 – 1.30 (m, 1H), 1.14 – 1.08 (m, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 3H), 0.86 (s, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H).	546.4
I-158B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.14 – 9.02 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 5.20 – 5.08 (m, 1H), 4.38 – 4.13 (m, 1H), 4.10 – 3.61 (m, 7H), 3.27 – 3.13 (m, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 3H), 1.53 – 1.45 (m, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 1.14 – 1.02 (m, 6H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.73 – 0.65 (m, 1H).	546.4
I-159	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) & 13.52 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.70 – 8.64 (m, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 5H), 4.89 – 4.73 (m, 2H), 4.55 – 4.51 (m, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 4.03 – 3.82 (m, 4H), 3.74 – 3.64 (m, 5H), 2.62 – 2.61 (m, 3H), 1.27 – 1.23 (m, 1H), 1.16 – 1.02 (m, 9H), 0.85 – 0.82 (m, 1H), 0.69 – 0.66 (m, 1H).	587
I-160A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.11 – 9.08 (m, 1H), 8.28 – 8.12 (m, 1H), 7.84 – 7.66 (m, 1H), 4.29 – 3.48 (m, 11H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 3H), 2.44 – 2.40 (m, 3H), 1.70 – 1.57 (m, 5H), 1.48 – 1.25 (m, 2H), 1.20 – 0.98 (m, 12H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.70 – 0.62 (m, 1H).	588.4
I-160B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.41 – 8.17 (m, 1H), 7.92 – 7.75 (m, 1H), 4.38 – 3.42 (m, 11H), 3.25 – 3.01 (m, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 4.8 Гц, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 22.0 Гц, 5H), 1.46 – 1.27	588.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 2H), 1.16 – 1.00 (m, 10H), 0.96 – 0.61 (m, 6H).	
I-161A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.62 – 8.50 (m, 1H), 8.33 – 8.18 (m, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 1H), 4.29 – 3.68 (m, 10H), 3.62 – 3.46 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 3H), 1.71 – 1.55 (m, 5H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 1H), 1.21 – 1.00 (m, 12H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	642.0
I-161B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) & 8.58 – 8.54 (m, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.11 – 4.09 (m, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.76 – 3.61 (m, 3H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 2.61 – 2.58 (m, 3H), 1.62 – 1.59 (m, 5H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 6H), 1.07 – 1.05 (m, 3H), 1.03 – 1.01 (m, 2H), 0.98 – 0.95 (m, 1H), 0.87 – 0.81 (m, 3H), 0.72 – 0.66 (m, 1H).	641.9
I-162A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.28 – 8.11 (m, 1H), 7.86 – 7.65 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.28 – 3.40 (m, 14H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.70 – 1.57 (m, 5H), 1.49 – 1.27 (m, 2H), 1.23 – 0.98 (m, 12H), 0.89 – 0.76 (m, 3H), 0.70 – 0.61 (m, 1H).	632.5
I-162B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.34 – 8.19 (m, 1H), 7.90 – 7.77 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.15 – 3.89 (m, 2H), 3.78 – 3.39 (m, 10H), 3.24 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.59 (t, J = 4.8 Гц, 3H), 2.37 (d, J = 3.2 Гц, 3H), 1.47 (m, 8H), 1.10 (d, J = 9.6 Гц, 5H), 1.05 (s, 2H), 1.02 – 0.92 (m, 3H), 0.76 (m, 5H).	632.5
I-163A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.38 – 9.31 (m, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.85 – 7.64 (m, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 2H), 4.00 – 3.36 (m, 9H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 3H), 1.70 – 1.57 (m, 5H), 1.48 – 1.25 (m, 2H), 1.21 – 0.98 (m, 12H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.71 – 0.62 (m, 1H).	642.9
I-163B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.34 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 8.37 – 8.17 (m, 1H), 7.90 – 7.74 (m, 1H), 4.37 – 3.82 (m, 4H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 3.66 – 3.42 (m, 4H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.70 – 1.51 (m, 5H), 1.49 – 1.26 (m, 2H), 1.24 – 1.08 (m, 5H), 1.07 – 1.01 (m, 5H), 0.99 (s, 1H), 0.95 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 0.89 – 0.72 (m, 3H), 0.67 (dq, J = 8.6, 4.2 Гц, 1H).	642.4
I-164A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.46 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.40 – 8.32 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 15.4, 3.2 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 5.2 Гц, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.95 – 4.86 (m, 1H), 4.25 – 3.81 (m, 5H), 3.80 – 3.44 (m, 9H), 3.42 – 3.33 (m, 1H),	791.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.04 – 1.53 (m, 11H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 1.20 – 1.03 (m, 11H), 0.85 (s, 1H), 0.68 (dd, J = 8.0, 3.6 Гц, 1H).	
I-164B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.61 – 8.48 (m, 1H), 8.40 – 8.31 (m, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 5.2 Гц, 2H), 7.17 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 4.30 – 3.40 (m, 15H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.08 – 1.83 (m, 7H), 1.79 – 1.65 (m, 4H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.38 – 1.26 (m, 1H), 1.12 – 1.03 (m, 10H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	791.5
I-165	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.23 (m, 2H), 8.03 – 7.89 (m, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.16 – 3.91 (m, 3H), 3.81 – 3.52 (m, 5H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.30 – 3.29 (m, 1H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 3H), 1.66 – 1.48 (m, 5H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 1.24 – 1.22 (m, 1H), 1.12 – 0.99 (m, 11H), 0.88 – 0.78 (m, 3H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	647.1
I-166A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, J = 15.0 Гц, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 1H), 7.86 – 7.70 (m, 2H), 7.39 – 7.24 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.30 – 3.51 (m, 11H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.70 – 1.33 (m, 12H), 1.11 – 1.00 (m, 11H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.70 – 0.63 (m, 1H)	661.6
I-166B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.30 (m, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.40 – 3.44 (m, 11H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.65 – 1.31 (m, 12H), 1.12 – 0.94 (m, 11H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	661.5
I-167	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.26 – 8.17 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.33 (tt, J = 5.8, 3.2 Гц, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 5.36 (d, J = 2.6 Гц, 2H), 4.56 (dd, J = 10.2, 6.6 Гц, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 1H), 4.26 – 4.08 (m, 3H), 4.00 – 3.80 (m, 5H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.75 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.51 – 1.37 (m, 1H), 1.24 – 1.10 (m, 10H), 1.05 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 0.82 – 0.74 (m, 1H).	701.5
I-168	26b	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10.55 – 10.54 (m, 1H), 8.62 – 8.59 (m, 1H), 8.47 – 8.36 (m, 1H), 8.23 – 8.22 (m, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.36 – 7.18 (m, 10H), 5.36 – 5.35 (m, 2H), 4.36 – 3.73 (m, 7H), 3.52 – 3.50 (m, 4H), 1.76 – 1.58 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H), 0.86 – 0.75 (m, 2H), 0.64 – 0.63 (m, 1H).	603.0
I-169	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.27 – 8.18 (m,	574.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H), 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.28 – 4.08 (m, 4H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.69 (m, 4H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 3H), 1.71 – 1.57 (m, 5H), 1.49 – 1.21 (m, 3H), 1.17 – 1.11 (m, 3H), 1.10 – 1.06 (m, 3H), 1.05 – 1.01 (m, 5H), 0.89 – 0.79 (m, 3H), 0.69 – 0.64 (m, 1H).	
I-170	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 13.4 Гц, 1H), 8.28 – 8.18 (m, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.35 – 4.02 (m, 4H), 3.99 – 3.61 (m, 7H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.2 Гц, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 5H), 1.59 (s, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 1.12 – 1.02 (m, 10H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	701.5
I-171A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (m, 1H), 8.44 – 8.18 (m, 2H), 7.89 – 7.76 (m, 1H), 7.38 – 7.03 (m, 10H), 5.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.20 – 4.01 (m, 3H), 3.95 – 3.80 (m, 3H), 3.79 – 3.69 (m, 3H), 3.66 – 3.38 (m, 2H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.4 Гц, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 9.4 Гц, 3H), 1.34 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.2 Гц, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 5.8 Гц, 3H), 1.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 3H), 0.86 (s, 1H), 0.68 (m, 1H).	671.4
I-171B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.60 – 8.45 (m, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 12.0, 4.8 Гц, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.44 – 7.13 (m, 10H), 5.36 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2H), 4.81 – 4.66 (m, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 23.4, 8.6 Гц, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 3H), 3.80 – 3.67 (m, 3H), 3.65 – 3.48 (m, 2H), 2.61 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.2 Гц, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 3.0 Гц, 3H), 1.08 – 1.04 (m, 2H), 0.98 – 0.88 (m, 4H), 0.82 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1H), 0.67 (d, <i>J</i> = 14.6 Гц, 1H), 0.37 – 0.26 (m, 1H).	671.5
I-172	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 14.4 Гц, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 3.62-4.50 (m, 12H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 6H), 1.38-1.61 (m, 4H), 1.04-1.22 (m, 12H), 0.88-0.95 (m, 8H), 0.72-0.82 (m, 2H).	656.4
I-173 - Mix	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.01-8.21 (m, 1H), 7.91-8.00 (m, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 3.83-4.21 (m, 9H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 5H), 1.41-1.52 (m, 3H), 1.03-1.24 (m, 11H), 0.89-0.95 (m, 8H), 0.81-0.85 (m, 1H), 0.76-0.78 (m, 1H).	639.7
I-173A	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.01-8.21 (m, 1H),	639.7

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		7.91-8.00 (m, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 3.83-4.21 (m, 9H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 5H), 1.41-1.52 (m, 3H), 1.03-1.24 (m, 11H), 0.89-0.95 (m, 8H), 0.81-0.85 (m, 1H), 0.76-0.78 (m, 1H).	
I-173B	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.01-8.21 (m, 1H), 7.91-8.00 (m, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 3.83-4.21 (m, 9H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 5H), 1.41-1.52 (m, 3H), 1.03-1.24 (m, 11H), 0.89-0.95 (m, 8H), 0.81-0.85 (m, 1H), 0.76-0.78 (m, 1H).	639.7
I-174A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ 8.35 (d, J = 14.0 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 – 7.19 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 8.8, 3.4 Гц, 2H), 3.95 (d, J = 39.6 Гц, 3H), 3.84 – 3.70 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.40 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.22 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 3.10 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 2.58 (dd, J = 9.8, 4.4 Гц, 3H), 1.65 (s, 5H), 1.43 (s, 1H), 1.20 – 1.05 (m, 12H), 1.01 (s, 3H), 0.84 (t, J = 11.8 Гц, 2H).	635.5
I-174B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ 8.35 (d, J = 18.4 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 (d, J = 17.6 Гц, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.32 – 3.53 (m, 10H), 3.30 – 3.29 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 5H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 1.16 – 1.05 (m, 12H), 1.03 – 0.95 (m, 3H), 0.89 – 0.76 (m, 2H).	635.4
I-175A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ 8.27 – 8.15 (m, 2H), 7.82 – 7.67 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 4.15 – 3.95 (m, 3H), 3.92 – 3.64 (m, 5H), 3.58 – 3.44 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.70 – 1.59 (m, 5H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.19 – 1.01 (m, 12H), 0.88 – 0.78 (m, 3H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	660.0
I-175B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ 8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 3H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 3.45 – 3.43 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 1H), 2.59 (t, J=4.8 Гц, 3H), 1.62 – 1.59 (m, 5H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.12 – 1.05 (m, 9H), 1.02 – 0.95 (m, 3H), 0.87 – 0.78 (m, 3H), 0.71 – 0.68 (m, 1H).	660.0
I-176A	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ 8.38 – 8.23 (m, 2H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.40 – 7.19 (m, 12H), 5.35	627.0

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(s, 2H), 4.56 – 4.53 (m, 1H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.38 – 4.35 (m, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.77 – 3.59 (m, 3H), 3.55 – 3.35 (m, 1H), 1.34 – 1.25 (m, 1H), 1.11 – 1.01 (m, 9H), 0.84 – 0.82 (m, 1H), 0.66 – 0.61 (m, 1H).	
I-176B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) & 8.47 – 8.38 (m, 1H), 8.32 – 8.29 (m, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.42 – 7.14 (m, 12H), 5.35 (s, 2H), 4.57 – 4.33 (m, 4H), 4.14 – 4.12 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 3H), 3.76 – 3.61 (m, 4H), 3.45 – 3.43 (m, 1H), 1.36 – 1.33 (m, 1H), 1.15 – 1.06 (m, 9H), 0.87 – 0.86 (m, 1H), 0.68 – 0.66 (m, 1H).	627.0
I-177A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28 – 8.17 (m, 1H), 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 4.15 – 3.62 (m, 9H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.88 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 5H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 1.18 – 1.01 (m, 13H), 0.88 – 0.79 (m, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 1H), 0.61 – 0.55 (m, 2H), 0.31 (q, J = 5.2 Гц, 2H).	628.4
I-177B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 4.36 – 4.32 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 3H), 3.80 – 3.63 (m, 5H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.88 (d, J=7.2 Гц, 2H), 2.59 (t, J=4.8 Гц, 3H), 1.63 – 1.59 (m, 5H), 1.36 – 1.33 (m, 2H), 1.12 – 1.05 (m, 10H), 1.03 – 0.95 (m, 3H), 0.87 – 0.78 (m, 3H), 0.71 – 0.68 (m, 1H), 0.60 – 0.55 (m, 2H), 0.31 – 0.30 (m, 1H).	628.0
I-178A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (dd, J = 20.2, 8.6 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 16.4 Гц, 1H), 7.84 – 7.62 (m, 1H), 4.30 – 4.06 (m, 3H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 3.87 – 3.53 (m, 5H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 9.4, 6.6 Гц, 1H), 3.10 (dd, J = 9.4, 6.4 Гц, 1H), 2.58 (t, J = 6.4 Гц, 3H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 1.64 (d, J = 11.8 Гц, 5H), 1.43 (s, 1H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 1.21 – 1.13 (dt, J = 8.1, 3.5 Гц, 4H), 1.10 (d, J = 15.8 Гц, 4H), 1.07 – 0.94 (m, 8H), 0.83 (d, J = 14.0 Гц, 3H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	614.5
I-178B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.34 – 8.22 (m, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 1H), 4.36 – 4.15 (m, 2H), 4.12 – 3.95 (m, 3H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.53 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.59 (t, J = 4.8 Гц, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 5H), 1.46 – 1.32 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 8H), 1.03 – 0.95 (m, 5H), 0.90 – 0.77 (m, 3H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	614.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-179	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.29 – 8.15 (m, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.39 – 5.35 (m, 2H), 4.49 – 3.37 (m, 13H), 3.28 – 2.57 (m, 6H), 1.93 – 1.53 (m, 9H), 1.51 – 1.31 (m, 5H), 1.19 – 1.01 (m, 8H), 0.74 – 0.80 (m, 1H).	643.5
I-180	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.39 – 5.36 (m, 2H), 4.49 – 3.86 (m, 9H), 3.84 – 3.39 (m, 3H), 3.27 – 2.34 (m, 2H), 2.32 – 1.44 (m, 10H), 1.43 – 1.01 (m, 14H), 0.82 – 0.74 (m, 1H)	629.5
I-181	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.27 – 8.15 (m, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.38 – 5.35 (m, 2H), 4.51 – 3.71 (m, 12H), 3.00 – 2.65 (m, 5H), 1.94 – 1.25 (m, 15H), 1.20 – 1.07 (m, 7H), 1.06 – 1.00 (m, 1H), 0.82 – 0.72 (m, 1H)	643.5
I-182	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.32 – 8.17 (m, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.53 – 7.14 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.44 – 3.64 (m, 11H), 3.24 – 2.92 (m, 2H), 2.68 – 2.53 (m, 1H), 2.05 – 0.99 (m, 23H), 0.82 – 0.73 (m, 1H).	629.5
I-183	2A	¹ HЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.54 – 9.35 (m, 0.5H), 8.60 – 8.43 (m, 0.5 H), 8.42 – 8.33 (m, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.30 – 4.06 (m, 3H), 4.04 – 3.60 (m, 6H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 3.24 – 2.60 (m, 5H), 1.84 – 1.58 (m, 9H), 1.40 – 1.22 (m, 6H), 1.14 – 0.63 (m, 14H).	615.6
I-184	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7.44 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 2H), 4.23 – 3.81 (m, 8H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 3.18 – 3.13 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.71 (m, 5H), 1.52 (s, 1H), 1.43 – 1.37 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 4H), 1.18 – 1.11 (m, 8H), 1.06 – 1.01 (m, 1H), 0.92 (d, J = 11.8 Гц, 2H), 0.78 (dd, J = 8.0, 4.2 Гц, 1H).	590.3
I-185A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.27 – 8.15 (m, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 1H), 4.28 – 3.61 (m, 11H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.09 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 3H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 5H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.37 – 1.26 (m, 1H), 1.17 – 0.92 (m, 15H), 0.88 – 0.80 (m, 3H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	614.4
I-185B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.34 – 8.17 (m, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 1H), 4.38 – 3.47 (m, 11H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 3H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.74 – 1.24 (m, 8H), 1.16 – 0.85 (m, 18H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	614.5
I-186A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.36 (d, J = 20.2 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.64 – 4.16 (m, 3H), 4.13 – 3.93 (m, 2H), 3.90 – 3.73 (m,	562.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3H), 3.67 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 3.55 – 3.41 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.22 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.10 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Гц, 1H), 2.58 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Гц, 3H), 1.64 (d, $J = 10.8$ Гц, 5H), 1.43 (s, 1H), 1.28 – 1.12 (m, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.84 (t, $J = 12.0$ Гц, 2H).	
I-186B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 41.8$ Гц, 1H), 4.38 – 3.36 (m, 11H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 4.4$ Гц, 3H), 1.60 (d, $J = 13.6$ Гц, 5H), 1.48 – 1.33 (m, 1H), 1.19 – 1.06 (m, 12H), 0.99 (dd, $J = 21.0, 6.2$ Гц, 3H), 0.90 – 0.73 (m, 2H).	562.6
I-187A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.68 – 8.66 (m, 1H), 8.39 – 8.35 (m, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 5H), 3.44 – 3.43 (m, 1H), 3.29 – 3.26 (m, 1H), 1.36 – 1.32 (m, 1H), 1.12 – 1.05 (m, 6H), 0.86 – 0.84 (m, 1H), 0.70 – 0.66 (m, 1H).	538.0
I-187B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 – 8.62 (m, 1H), 8.38 – 8.35 (m, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 1H), 4.31 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 3.82 (m, 4H), 3.78 – 3.69 (m, 3H), 3.63 – 3.62 (m, 3H), 3.58 – 3.57 (m, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 1.37 – 1.34 (m, 1H), 1.11 – 1.05 (m, 6H), 0.87 – 0.85 (m, 1H), 0.70 – 0.67 (m, 1H).	538.0
I-188A	1A+8A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.24 (s, 1H), 8.53-7.84 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 4.37-4.17 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 3H), 3.73-3.45 (m, 9H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.03-1.59 (m, 13H), 1.15-1.12 (m, 4H), 1.05 (d, $J=6.0$ Гц, 3H).	722.9
I-188B	1B+8B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.54 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J = 14.6$ Гц, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.73 – 3.60 (m, 7H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 3.23 – 3.17 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.73 (m, 4H), 1.27 – 1.03 (m, 10H).	723.4
I-189A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.29 – 8.11 (m, 2H), 7.81 – 7.67 (m, 1H), 4.48 – 4.23 (m, 1H), 4.22 – 3.85 (m, 5H), 3.84 – 3.44 (m, 5H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.73 – 1.54 (m, 5H), 1.45 – 1.25 (m, 2H), 1.20 – 0.98 (m, 12H), 0.90 – 0.76 (m, 3H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	608.4
I-189B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.35 – 8.24 (m, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 1H), 4.38 – 4.29 (m, 1H), 4.26 – 4.00 (m, 4H), 3.83 – 3.61 (m, 5H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.12 –	608.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.05 (m, 1H), 2.61 – 2.58 (m, 3H), 1.67 – 1.58 (m, 5H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.15 – 1.05 (m, 9H), 1.03 – 0.97 (m, 3H), 0.89 – 0.79 (m, 3H), 0.73 – 0.66 (m, 1H).	
I-190A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.49 – 8.33 (m, 2H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 5.34 – 5.33 (m, 2H), 4.92 – 4.84 (m, 1H), 4.37 – 3.85 (m, 6H), 3.74 – 3.46 (m, 8H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 1H), 1.99 – 1.59 (m, 12H), 1.16 – 1.12 (m, 5H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 3H).	828.9 [M-H] ⁺
I-190B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 17.0 Гц, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.6 Гц, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 5.33 (d, <i>J</i> = 5.0 Гц, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.43 – 4.12 (m, 2H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 24.2, 14.0 Гц, 3H), 3.79 – 3.59 (m, 7H), 3.52 (s, 1H), 3.44 (q, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.8 Гц, 1H), 1.95 (s, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 4H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.0, 4H).	831.5
I-191A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.37 – 5.34 (m, 2H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 4.11 – 3.57 (m, 8H), 3.30 – 3.29 (m, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 1H), 1.38 – 1.30 (m, 1H), 1.12 – 1.08 (m, 3H), 1.06 – 1.01 (m, 3H), 0.88 – 0.81 (m, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	517.3
I-191B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.37 – 5.33 (m, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.17 – 3.90 (m, 4H), 3.84 – 3.59 (m, 5H), 1.38 – 1.32 (m, 1H), 1.13 – 1.02 (m, 6H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	517.4
I-192 – Mix	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 3.57-4.40 (m, 14H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 5H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.02-1.24 (m, 14H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 1H).	664.4
I-192A	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 3.57-4.40 (m, 14H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 5H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.02-1.24 (m, 14H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 1H).	664.4
I-192B	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 3.57-4.40 (m, 14H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 5H), 1.47-1.58 (m, 1H),	664.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1.41-1.46 (m, 1H), 1.02-1.24 (m, 14H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 1H).	
I-193	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.39 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 4.96-5.05 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.74-4.43 (m, 10H), 3.41-3.49 (m, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 1.55-1.85 (m, 9H), 1.41-1.47 (m, 2H), 1.07-1.26 (m, 12H), 0.85-0.99 (m, 3H), 0.77-0.81 (m, 1H).	658.4
I-194 – Mix	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.19-8.24 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.91-4.94 (m, 1H), 3.70-4.41 (m, 10H), 3.48-3.62 (m, 4H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 1.45-1.76 (m, 13H), 1.01-1.19 (m, 11H), 0.86-0.97 (m, 3H), 0.76-0.79 (m, 1H).	701.5
I-194A	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.19-8.23 (m, 1H), 7.92 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.91-4.94 (m, 1H), 3.71-4.41 (m, 10H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 1H), 1.38-1.76 (m, 13H), 1.10-1.24 (m, 11H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.87-0.97 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 1H).	701.5
I-194B	16B	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.19-8.23 (m, 1H), 7.92 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.91-4.94 (m, 1H), 3.71-4.41 (m, 10H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 1H), 1.46-1.76 (m, 13H), 1.03-1.21 (m, 12H), 0.89-0.97 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 1H).	701.4
I-195	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 3.86-4.41 (m, 9H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 14.9, 7.4 Гц, 3H), 2.93-3.08 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 24.9, 12.1 Гц, 1H), 1.66-1.80 (m, 6H), 1.31-1.52 (m, 12H), 1.10-1.27 (m, 11H), 1.04 (s, 1H), 0.92 (dd, J = 24.0, 11.6 Гц, 2H), 0.76-0.79 (m, 1H).	672.4
I-196 - Mix	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 4.91-4.96 (m, 2H), 4.23-4.40 (m, 4H), 3.99-4.17 (m, 4H), 3.84-3.97 (m, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 4H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 1.66-1.81 (m, 8H), 1.36-1.53 (m, 4H), 1.10-1.24 (m, 12H), 1.04-1.07 (m, 1H), 0.89-0.97 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 1H).	672.4
I-196A	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.39 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 3.84-4.43 (m, 11H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 3H), 3.20-3.28 (m, 5H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 8H), 1.41-1.53 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 12H), 1.05-1.08 (m, 1H), 0.91-0.99 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 1H).	672.4
I-196B	17B	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.35-	672.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		8.40 (m, 1H), 4.94-5.00 (m, 1H), 3.69-4.58 (m, 13H), 3.39-3.42 (m, 3H), 3.11-3.28 (m, 5H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.54-2.76 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 9H), 1.40-1.54 (m, 3H), 1.11-1.19 (m, 11H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.77-0.79 (m, 1H).	
I-197	15	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 1H), 4.91-5.00 (m, 1H), 3.75-4.41 (m, 12H), 3.34-3.51 (m, 4H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.87-3.04 (m, 1H), 1.66-1.81 (m, 7H), 1.35-1.41 (m, 3H), 1.00-1.24 (m, 14H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 1H).	658.4
I-198	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 4.22-4.40 (m, 3H), 3.87-4.18 (m, 6H), 3.55-3.75 (m, 10H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 5H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.11-1.22 (m, 12H), 0.90-0.90 (m, 3H), 0.76-0.82 (m, 1H).	630.4
I-199	25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (t, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 8.47 – 8.27 (m, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 25.8, 8.2 Гц, 1H), 7.39 – 7.07 (m, 10H), 5.38 – 5.30 (m, 2H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.71 (t, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 42.4, 10.8 Гц, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 1H), 2.62 (m, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 1.11 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 3H), 1.05 (t, <i>J</i> = 4.2 Гц, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H).	703.40
I-200	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 15.0 Гц, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.39 – 7.11 (m, 7H), 5.35 (s, 2H), 4.33 – 4.12 (m, 2H), 4.10 – 3.77 (m, 6H), 3.73 – 3.46 (m, 3H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 5H), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 1.37 – 1.26 (m, 1H), 1.22 – 1.08 (m, 6H), 1.07 – 1.01 (m, 6H), 0.90 – 0.80 (m, 3H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	633.0
I-201A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.32 (m, 1H), 8.28 – 8.17 (m, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 5.23 – 5.09 (m, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 3H), 4.10 – 3.83 (m, 4H), 3.80 – 3.57 (m, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 1H), 1.12 – 1.01 (m, 6H), 0.88 – 0.81 (m, 1H), 0.71 – 0.62 (m, 1H).	506.0
I-201B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.33 (m, 1H), 8.32 – 8.16 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.37 – 5.33 (m, 2H), 5.22 – 5.05 (m, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 4.16 – 3.93 (m, 3H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.08 –	506.0

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 6H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	
I-202	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.41 – 4.28 (m, 2H), 4.20 – 3.79 (m, 8H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 3H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 6H), 1.09 (s, 2H), 1.06 – 1.00 (m, 1H), 0.80 – 0.74 (m, 1H).	683.5
I-203	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 13.8 Гц, 1H), 8.24 – 8.11 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 15.8 Гц, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 7.18 (t, <i>J</i> = 8.8 Гц, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.25 – 3.37 (m, 11H), 3.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.58 (m, 5H), 1.38 – 1.26 (m, 1H), 1.17 – 1.02 (m, 11H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	687.4
I-204	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.33 (m, 2H), 7.94 – 7.78 (m, 2H), 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.34 (q, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.04 (m, 6H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 16.8, 7.6 Гц, 1H), 3.77 (t, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.52 – 3.35 (m, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.2 Гц, 3H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 1.08 (m, 9H), 0.85 (m, 1H), 0.67 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.6 Гц, 1H).	633.4
I-205A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 15.4 Гц, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 2H), 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.23 – 4.04 (m, 2H), 4.01 – 3.59 (m, 8H), 3.54 – 3.36 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.37 – 1.24 (m, 1H), 1.12 – 1.02 (m, 9H), 0.93 – 0.81 (m, 5H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	673.4
I-205B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.20 (m, 2H), 7.91 – 7.76 (m, 2H), 7.41 – 7.19 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.37 – 4.12 (m, 2H), 4.09 – 3.90 (m, 3H), 3.84 – 3.57 (m, 6H), 3.52 – 3.35 (m, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 5.2 Гц, 3H), 1.40 – 1.31 (m, 1H), 1.13 – 1.08 (m, 3H), 1.07 – 0.97 (m, 6H), 0.92 – 0.77 (m, 5H), 0.73 – 0.63 (m, 1H).	673.0
I-206	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (dt, <i>J</i> = 18.4, 6.6 Гц, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 14.2 Гц, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 5H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.4, 7.0 Гц, 2H), 6.60 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.56 – 6.50 (m, 2H), 5.35 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.24 – 3.59 (m, 8H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.41 – 1.28 (m, 1H),	581.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1.14 – 1.03 (m, 6H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.73 – 0.65 (m, 1H).	
I-207	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.65 – 8.50 (m, 1H), 8.43 – 8.32 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.60 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H), 6.51 (t, <i>J</i> = 8.2 Гц, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 4.22 – 3.45 (m, 9H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.40 – 1.20 (m, 1H), 1.13 – 1.00 (m, 6H), 0.90 – 0.80 (m, 1H), 0.72 – 0.61 (m, 1H).	581.5
I-208A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28 – 8.14 (m, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 1H), 4.29 – 4.01 (m, 3H), 3.98 – 3.77 (m, 3H), 3.75 – 3.58 (m, 4H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 3H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 5H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), 1.25 – 0.97 (m, 13H), 0.87 – 0.81 (m, 2H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	622.4
I-208B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.37 – 8.17 (m, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 4.37 – 3.90 (m, 4H), 3.84 – 3.70 (m, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 3.53 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.59 (t, <i>J</i> = 4.7 Гц, 3H), 2.39 – 2.31 (m, 3H), 1.69 – 1.56 (m, 5H), 1.46 – 1.32 (m, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 6H), 1.07 – 1.04 (m, 2H), 1.04 – 0.93 (m, 4H), 0.89 – 0.76 (m, 3H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	622.4
I-209A	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.71 – 8.55 (m, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 11.4 Гц, 1H), 7.44 – 7.20 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 5.10 (q, <i>J</i> = 6.0 Гц, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.24 – 4.05 (m, 2H), 4.04 – 3.82 (m, 3H), 3.80 – 3.67 (m, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 18.4 Гц, 5H), 3.30 (s, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 1.12 – 1.08 (m, 3H), 1.07 – 1.02 (m, 3H), 0.85 (s, 1H), 0.67 (s, 1H).	538.4
I-209B	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.82 – 8.61 (m, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 1H), 7.46 – 7.14 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 2H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.59 (m, 8H), 3.40 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 1.42 – 1.29 (m, 1H), 1.15 – 1.10 (m, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 1H), 0.75 – 0.61 (m, 1H).	538.4
I-210	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.25 – 8.11 (m, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 10H), 5.39 – 5.35 (m, 2H), 4.39 – 4.16 (m, 3H), 4.14 – 3.69 (m, 9H), 3.69 – 3.36 (m, 2H), 3.28 – 2.49 (m, 4H), 1.46 – 1.31 (m, 1H), 1.19 – 1.00 (m, 7H), 0.80 – 0.72 (m, 1H).	596.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-211	2А	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.29 – 8.17 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 5.41 – 5.38 (m, 2H), 4.46 – 3.55 (m, 12H), 3.52 – 3.37 (m, 1H), 3.28 – 2.85 (m, 1H), 2.49 – 2.18 (m, 1H), 2.02 – 1.75 (m, 6H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.48 – 1.29 (m, 4H), 1.27 – 1.03 (m, 11H), 0.85 – 0.74 (m, 1H)	629.5
I-212	2А	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.28 – 8.16 (m, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 1H), 7.41 – 7.17 (m, 5H), 5.43 – 5.33 (m, 2H), 4.45 – 3.73 (m, 9H), 3.66 – 3.44 (m, 2H), 3.26 – 2.56 (m, 5H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.70 (m, 7H), 1.68 – 1.34 (m, 4H), 1.27 – 1.10 (m, 7H), 1.08 – 0.76 (m, 4H).	615.5
I-213А	1А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.25 – 8.12 (m, 1H), 7.84 – 7.65 (m, 1H), 4.27 – 3.99 (m, 3H), 3.97 – 3.50 (m, 8H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.64 – 2.61 (m, 3H), 2.60 – 2.54 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68 – 1.57 (m, 5H), 1.47 – 1.38 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), 1.21 – 0.98 (m, 13H), 0.86 – 0.81 (m, 2H), 0.69 – 0.63 (m, 1H).	602.4
I-213В	1В	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 – 7.74 (m, 1H), 4.40 – 3.87 (m, 4H), 3.81 – 3.57 (m, 6H), 3.44 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (t, <i>J</i> = 4.6 Гц, 3H), 2.33 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 3H), 1.63 (s, 5H), 1.33 (s, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 24.4 Гц, 12H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (s, 1H).	602.4
I-214	2А	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.26 – 8.15 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.40 – 7.19 (m, 10H), 5.40 – 5.34 (m, 2H), 4.62 – 4.55 (m, 2H), 4.39 – 4.20 (m, 2H), 4.16 – 3.71 (m, 10H), 3.51 – 3.35 (m, 2H), 2.05 – 1.54 (m, 5H), 1.46 – 1.27 (m, 3H), 1.21 – 1.00 (m, 6H), 0.82 – 0.74 (m, 1H)	610.5
I-215	2А	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.27 – 8.16 (m, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 1H), 7.48 – 7.17 (m, 5H), 5.43 – 5.30 (m, 2H), 4.41 – 3.67 (m, 11H), 3.22 – 2.57 (m, 4H), 2.10 – 1.52 (m, 9H), 1.49 – 0.99 (m, 14H), 0.84 – 0.74 (m, 1H).	629.5
I-216	27	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.68-7.78 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 5.51 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 0.5H), 4.91-4.96 (m, 1H), 3.86-4.64 (m, 9H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.55-3.56 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 1H), 1.51-1.76 (m, 11H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.11-1.28 (m, 12H), 1.01-1.07 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.74-0.81 (m, 1H).	611.3
I-217	27	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.55-8.56 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 3.70-4.41 (m, 10H), 3.33-3.56 (m, 6H), 3.17-3.23 (m, 1H), 1.50-1.76 (m, 11H), 1.11-1.45 (m, 13H), 1.02-1.07 (m, 1H), 0.89-0.97 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 1H).	628.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-218	16А	¹ HЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8.45-8.71 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 5H), 5.30-5.35 (m, 2H), 4.79-4.98 (m, 1H), 3.79-4.48 (m, 9H), 3.49-3.64 (m, 2H), 2.81-3.25 (m, 10H), 1.93-2.26 (m, 2H), 1.54-1.75 (m, 5H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.02-1.32 (m, 15H), 0.76-0.88 (m, 1H).	716.6
I-219	16А	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.22 (d, <i>J</i> = 22.0 Гц, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 14.0 Гц, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.47-4.60 (m, 1H), 3.63-4.39 (m, 12H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 6H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.01-1.24 (m, 16H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 1H).	731.0
I-220	16А	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.20-8.25 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.68-4.71 (m, 1H), 3.72-4.38 (m, 12H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 1.90-2.21 (m, 4H), 1.67-1.84 (m, 6H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.37-1.44 (m, 1H), 1.11-1.26 (m, 12H), 1.02-1.06 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 1H).	717.1
I-221	2А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.25 (m, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 5.37 – 5.34 (m, 2H), 4.25 – 3.52 (m, 10H), 3.26 – 2.89 (m, 4H), 1.74 (s, 1H), 1.56 – 1.22 (m, 6H), 1.12 – 1.04 (m, 6H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.70 – 0.65 (m, 1H).	534.4
I-222	1А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.32 (m, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.33 – 3.59 (m, 11H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.37 – 1.20 (m, 2H), 1.12 – 1.01 (m, 9H), 0.85 – 0.81 (m, 9H), 0.69 – 0.65 (m, 1H).	662.45
I-223	2А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.31 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.23 – 3.56 (m, 9H), 3.21 – 3.00 (m, 3H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.39 – 1.29 (m, 1H), 1.13 – 1.01 (m, 6H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	533.4
I-224А	1А	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.00 (s, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 4.16 – 3.76 (m, 6H), 3.68 (s, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 3.20 – 3.11 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 19.6 Гц, 3H), 2.03 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2H), 1.90 – 1.65 (m, 11H), 1.51 (s, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.30 – 1.02 (m, 14H), 0.97 – 0.87 (m, 2H), 0.78 (s, 1H).	642.5
I-224В	1В	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.35 –	642.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		8.16 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 26.8$ Гц, 1H), 4.37 – 3.43 (m, 10H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.98 – 1.81 (m, 2H), 1.78 – 1.30 (m, 13H), 1.17 – 0.62 (m, 17H).	
I-225	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.65 – 8.56 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 8.12 (t, $J = 5.2$ Гц, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 10H), 5.36 (d, $J = 3.8$ Гц, 2H), 4.54 – 4.44 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.80 – 3.57 (m, 6H), 3.27 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 3H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 1.12 – 1.00 (m, 5H), 0.97 (s, 1H), 0.87 – 0.80 (m, 1H), 0.67 – 0.60 (m, 1H).	643.4
I-226	25, starting from I-225	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.26 – 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 13.4$ Гц, 1H), 7.49 – 7.24 (m, 10H), 5.37 (d, $J = 6.2$ Гц, 2H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 2H), 4.26 – 3.73 (m, 8H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 15.8$ Гц, 3H), 1.44 – 1.28 (m, 2H), 1.15 – 1.10 (m, 2H), 1.09 – 1.07 (m, 3H), 1.03 – 0.97 (m, 1H), 0.76 – 0.63 (m, 1H).	675.40
I-227A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28 – 8.13 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.26 – 3.42 (m, 11H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.69 – 1.56 (m, 5H), 1.49 – 1.27 (m, 8H), 1.19 – 1.00 (m, 12H), 0.89 – 0.75 (m, 3H), 0.70 – 0.62 (m, 1H).	630.5
I-227B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.93 – 7.74 (m, 1H), 4.39 – 3.88 (m, 4H), 3.78 – 3.60 (m, 5H), 3.54 – 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 3H), 1.62 (s, 5H), 1.40 – 1.28 (m, 8H), 1.20 – 0.95 (m, 12H), 0.85 (s, 3H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	630.0
I-228A	1A+8A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.50 – 8.40 (m, 1H), 8.09 – 7.92 (m, 2H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 4.22 – 3.83 (m, 6H), 3.78 – 3.47 (m, 9H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.02 – 1.70 (m, 10H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 11H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	683.5
I-228B	1B+8B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13.23 (s, 1H), 8.55 (dt, $J = 25.4, 9.6$ Гц, 1H), 8.17 (d, $J = 18.2$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J = 14.2$ Гц, 1H), 4.87 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.30 – 4.11 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 3H), 3.84 – 3.56 (m, 9H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 3.20 (q, $J = 9.4, 8.8$ Гц, 1H), 2.06 – 1.86 (m, 6H), 1.81 – 1.65 (m, 4H), 1.54 (dd, $J = 13.8, 3.4$ Гц, 1H), 1.39 – 1.26 (m, 1H), 1.15 – 1.01 (m, 11H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.67 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Гц, 1H)	683.0

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-229A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.27 – 8.17 (m, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 1H), 4.29 – 4.04 (m, 4H), 4.00 – 3.63 (m, 6H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.71 – 1.60 (m, 5H), 1.48 – 1.36 (m, 11H), 1.16 – 1.00 (m, 12H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	630.5
I-229B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.33 – 8.23 (m, 1H), 8.16 – 8.08 (m, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 1H), 4.36 – 3.44 (m, 11H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.59 (t, J = 4.8 Гц, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 5H), 1.41 – 1.32 (m, 11H), 1.15 – 0.94 (m, 12H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	630.4
I-230	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.13 – 9.04 (m, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.42 – 7.21 (m, 7H), 5.35 (s, 2H), 4.76 – 4.50 (m, 2H), 4.38 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 3.88 (m, 4H), 3.87 – 3.63 (m, 3H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 6H), 0.87 – 0.83 (m, 1H), 0.69 – 0.64 (m, 1H).	567.4
I-231A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.06 – 9.03 (m, 1H), 8.25 – 8.09 (m, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 1H), 4.31 – 3.93 (m, 3H), 3.92 – 3.73 (m, 3H), 3.71 – 3.49 (m, 3H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 3H), 1.71 – 1.55 (m, 5H), 1.49 – 1.36 (m, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 10H), 1.18 – 0.98 (m, 12H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.71 – 0.62 (m, 1H).	630.4
I-231B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.04 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.32 – 8.17 (m, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 1H), 4.34 – 4.16 (m, 2H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 3.91 (t, J = 9.4 Гц, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.49 – 3.46 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 1H), 2.58 (td, J = 4.5, 2.2 Гц, 3H), 1.60 (d, J = 31.2 Гц, 6H), 1.30 (dd, J = 6.8, 3.6 Гц, 12H), 1.11 (d, J = 4.2 Гц, 3H), 1.06 (dd, J = 6.2, 2.8 Гц, 4H), 1.02 (dd, J = 6.4, 2.0 Гц, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 2H), 0.84 (d, J = 10.7 Гц, 2H), 0.70 – 0.65 (m, 1H).	630.4
I-232A	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 4.43 – 3.79 (m, 9H), 3.50 – 3.33 (m, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 5H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.37 – 1.13 (m, 11H), 1.11 (s, 2H), 1.08 – 1.00 (m, 1H), 0.97 – 0.85 (m, 2H), 0.81 – 0.74 (m, 1H).	642.3
I-232B	1B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 4.60 – 4.51 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 3.69 (m, 9H), 3.50 – 3.34 (m, 3H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 5H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.33 – 1.05 (m, 15H), 0.98 – 0.87 (m, 2H), 0.81 – 0.75 (m, 1H).	642.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-233	2А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.69 – 8.55 (m, 1H), 8.46 – 8.37 (m, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 1H), 7.43 – 7.25 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.27 – 4.10 (m, 4H), 4.10 – 3.87 (m, 3H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 1H), 3.54 (q, <i>J</i> = 6.2 Гц, 1H), 3.17 – 3.01 (m, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 4H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.17 – 1.09 (m, 6H), 1.09 – 1.06 (m, 6H), 0.91 – 0.86 (m, 1H), 0.74 – 0.68 (m, 1H).	548.3
I-234	2А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.51 – 8.42 (m, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.22 – 3.97 (m, 3H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.12 – 2.94 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 6H), 1.05 – 1.02 (m, 6H), 0.87 – 0.84 (m, 1H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	548.3
I-235	2А	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 5.40 – 5.33 (m, 2H), 4.36 – 3.37 (m, 13H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.19 – 1.90 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 5H), 1.58 – 0.85 (m, 16H), 0.82 – 0.72 (m, 1H).	602.5
I-236	2А	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.27 – 8.15 (m, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.38 – 5.36 (m, 2H), 4.39 – 4.21 (m, 2H), 4.17 – 3.72 (m, 8H), 3.66 – 3.47 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.10 – 0.76 (m, 27H).	616.5
I-237	2А	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.31 – 8.14 (m, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.37 – 4.22 (m, 2H), 4.18 – 3.48 (m, 11H), 2.57 – 2.16 (m, 6H), 1.91 – 1.62 (m, 5H), 1.60 – 1.37 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 3H), 1.18 – 0.77 (m, 10H)	601.5
I-238	16А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.10-8.14 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.53-4.60 (m, 1H), 3.99-4.27 (m, 5H), 3.69-3.91 (m, 7H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.12-3.15 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 1.73-2.00 (m, 5H), 1.56-1.63 (m, 5H), 1.29-1.43 (m, 2H), 1.01-1.11 (m, 10H), 0.95 (s, 1H), 0.82-0.85 (m, 2H), 0.67-0.69 (m, 1H).	716.9
I-239	16А	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.09-8.14 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 3.57-4.46 (m, 16H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 5H), 1.39-1.52 (m, 2H), 1.13-1.16 (m, 2H), 1.01-1.09 (m, 10H), 0.93-0.95 (m, 1H), 0.80-0.90 (m, 3H), 0.65-0.70 (m, 1H).	702.9
I-240	16А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.12 (d, <i>J</i> = 17.6 Гц, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 13.6 Гц, 1H), 7.19-7.27 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.42-4.44 (m, 1H), 4.28-4.35 (m,	714.9

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		2H), 3.63-4.25 (m, 16H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 5H), 1.27-1.45 (m, 3H), 1.13-1.19 (m, 6H), 1.00-1.02 (m, 3H), 0.80-0.94 (m, 5H), 0.68-0.69 (m, 1H).	
I-241	16A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.93-4.99 (m, 1H), 3.85-4.59 (m, 9H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.52-3.64 (m, 4H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 1H), 2.49 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 1.54-1.79 (m, 11H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.14-1.31 (m, 12H), 1.05-1.09 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 2H), 0.78-0.82 (m, 1H).	626.4
I-242	15	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.94-4.97 (m, 1H), 3.50-4.38 (m, 15H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.21-3.24 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.42-2.47 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 2H), 1.52-1.79 (m, 11H), 1.15-1.45 (m, 14H), 1.05-1.09 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 2H), 0.78-0.83 (m, 1H).	656.4
I-243	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.59 (m, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 3.87 (m, 4H), 3.87 – 3.65 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.27 – 3.10 (m, 3H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.66 (p, J = 10.8 Гц, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 6H), 0.84 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 0.69 – 0.63 (m, 4H).	559.40
I-244	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.54 – 8.48 (m, 2H), 8.43 – 8.34 (m, 2H), 7.94 – 7.79 (m, 2H), 7.39 – 7.21 (m, 7H), 5.36 (s, 2H), 4.63 – 4.45 (m, 2H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 4.10 – 3.50 (m, 9H), 2.65 – 2.56 (m, 3H), 1.34 – 1.20 (m, 1H), 1.13 – 0.99 (m, 9H), 0.86 – 0.80 (m, 1H), 0.67 – 0.57 (m, 1H).	642.3
I-245	23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.41 – 8.28 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 7.45 – 7.18 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.16 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.99 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 3.87 (t, J = 11.8 Гц, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 4H), 3.29 – 3.07 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (s, 2H), 1.41 – 1.26 (m, 1H), 1.14 – 1.08 (m, 3H), 1.05 (d, J = 8.6 Гц, 3H), 0.85 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 0.74 – 0.62 (m, 1H).	535.3
I-246	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 1H), 4.44 – 4.07 (m, 5H), 3.99 – 3.69 (m, 5H), 3.62 – 3.48 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.73 – 1.57 (m, 5H), 1.50 – 1.39 (m, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 1H), 1.21 – 1.07 (m, 7H), 1.06 – 1.01 (m, 5H), 0.91 – 0.78 (m, 3H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	575.4
I-247	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.58 (t, J = 7.6 Гц,	642.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		2H), 8.43 – 8.33 (m, 2H), 7.93 – 7.80 (m, 3H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.15 – 3.56 (m, 10H), 2.62 – 2.56 (m, 3H), 1.25 (q, $J = 6.4$ Гц, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 9H), 0.83 (t, $J = 4.6$ Гц, 1H), 0.69 – 0.59 (m, 1H).	
I-248	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.33 (m, 1H), 8.29 – 8.19 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.23 – 4.00 (m, 3H), 3.99 – 3.83 (m, 3H), 3.80 – 3.69 (m, 3H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 3H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H), 1.36 – 1.21 (m, 1H), 1.13 – 1.01 (m, 6H), 0.88 – 0.80 (m, 1H), 0.71 – 0.61 (m, 1H).	534.4
I-249	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 1H), 7.86 – 7.70 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.30 – 3.60 (m, 11H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 3H), 1.67 – 1.56 (m, 3H), 1.40 – 1.29 (m, 3H), 1.12 – 0.99 (m, 10H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Гц, 7H), 0.70 – 0.63 (m, 1H), 0.50 – 0.37 (m, 3H).	675.6
I-250	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.62 – 8.53 (m, 1H), 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.20 – 3.58 (m, 8H), 3.37 – 3.29 (m, 2H), 3.23 (dd, $J = 10.6, 3.6$ Гц, 3H), 3.11 – 2.94 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 1.13 – 1.04 (m, 6H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.57 (m, 5H).	520.4
I-251	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.41 – 8.26 (m, 2H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.52 – 4.35 (m, 3H), 4.29 – 3.87 (m, 6H), 3.78 – 3.47 (m, 4H), 2.63 – 2.57 (m, 3H), 1.35 – 1.21 (m, 1H), 1.12 – 1.07 (m, 3H), 1.07 – 1.02 (m, 6H), 0.86 – 0.81 (m, 1H), 0.68 – 0.59 (m, 1H).	657.4
I-252	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 8.36 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J = 10.6$ Гц, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.68 – 4.43 (m, 2H), 4.27 – 4.13 (m, 1H), 4.08 (dd, $J = 17.4, 8.6$ Гц, 1H), 3.98 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.96 – 3.76 (m, 3H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 2.4$ Гц, 3H), 1.38 – 1.24 (m, 1H), 1.12 – 0.96 (m, 6H), 0.84 (d, $J = 5.6$ Гц, 1H), 0.70 – 0.61 (m, 1H).	542.4
I-253	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.27 – 8.16 (m, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 5H), 5.40 – 5.35 (m, 2H), 4.40 – 3.79 (m, 13H), 3.56 – 3.36 (m, 2H),	615.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.30 – 3.20 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 6H), 1.50 – 1.35 (m, 1H), 1.33 – 0.90 (m, 13H), 0.83 – 0.72 (m, 1H)	
I-254	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.40 – 5.36 (m, 2H), 4.43 – 4.22 (m, 2H), 4.16 – 3.38 (m, 11H), 3.28 – 2.98 (m, 2H), 2.10 – 1.51 (m, 9H), 1.48 – 1.22 (m, 6H), 1.18 – 1.09 (m, 7H), 1.07 – 0.96 (m, 3H).	616.5
I-255	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.28 – 8.15 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 10H), 5.39 – 5.33 (m, 2H), 4.44 – 3.34 (m, 15H), 2.94 – 2.54 (m, 3H), 1.46 – 1.31 (m, 1H), 1.22 – 1.03 (m, 7H), 0.80 – 0.77 (m, 1H).	596.4
I-256	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 5.40 – 5.35 (m, 2H), 4.38 – 4.23 (m, 2H), 4.18 – 3.35 (m, 12H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.22 – 1.96 (m, 2H), 1.81 – 1.63 (m, 5H), 1.60 – 0.87 (m, 15H), 0.83 – 0.73 (m, 1H).	602.5
I-257	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0.63 (1H, s), 0.82 (1H, s), 0.99 (1H, s), 1.03 – 1.08 (4H, m), 1.09 – 1.15 (3H, m), 1.24 – 1.33 (2H, m), 2.57 – 2.65 (3H, m), 3.63 – 3.86 (7H, m), 4.17 – 4.23 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.68 (2H, d, <i>J</i> =20.4 Гц), 5.36 (2H, s), 7.23 – 7.40 (5H, m), 7.58 (2H, d, <i>J</i> =41.0 Гц), 7.81 (1H, d), 8.07 (2H, s), 8.32 – 8.40 (1H, m), 8.42 – 8.56 (1H, m), 8.65 (1H, s).	642.5
I-258	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.61 – 8.52 (m, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.41 – 3.82 (m, 6H), 3.80 – 3.58 (m, 3H), 3.32 – 3.08 (m, 3H), 2.74 (d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 3H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 1.83 – 1.68 (m, 1H), 1.41 – 1.30 (m, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 6H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.70 – 0.65 (m, 1H).	533.4
I-259	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.61 – 8.50 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.38 – 5.33 (m, 2H), 4.45 – 3.70 (m, 8H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.23 – 3.05 (m, 3H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 1H), 1.15 – 1.01 (m, 6H), 0.91 – 0.82 (m, 1H), 0.73 – 0.60 (m, 5H).	559.4
I-260	23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) & 8.37 – 8.3 (m, 2H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 4.26 – 3.53 (m, 12H), 2.59 – 2.56 (m, 3H), 1.35 – 1.31 (m, 3H), 1.11 – 1.04 (m, 6H), 0.86 – 0.84 (m, 1H), 0.69 – 0.64 (m, 1H).	537.4
I-261	23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38 – 8.25 (m, 2H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.91 – 4.88 (m, 1H), 4.26 – 3.55 (m, 12H),	537.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		2.59 – 2.57 (m, 3H), 1.35 – 1.34 (m, 1H), 1.11 – 1.04 (m, 6H), 0.86 – 0.84 (m, 1H), 0.69 – 0.66 (m, 1H).	
I-262	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.31 (d, <i>J</i> = 5.0 Гц, 1H), 8.41 – 8.26 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 15.0 Гц, 2H), 7.39 – 7.24 (m, 5H), 7.10 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 6.74 – 6.61 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.46 – 3.60 (m, 13H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 1.36 – 1.22 (m, 1H), 1.10 – 0.99 (m, 9H), 0.85 (d, <i>J</i> = 5.0 Гц, 1H), 0.68 – 0.61 (m, 1H).	657.5
I-263	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.29 (m, 2H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 7H), 5.36 (s, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.26 – 4.11 (m, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 3.98 – 3.40 (m, 8H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.6 Гц, 3H), 1.35 – 1.20 (m, 1H), 1.10 – 0.99 (m, 9H), 0.87 – 0.81 (m, 1H), 0.67 – 0.59 (m, 1H).	719.3
I-264	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 6.49 (d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 3.86-4.59 (m, 9H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.35-3.39 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 1H), 2.34 (d, <i>J</i> = 5.0 Гц, 3H), 1.51-1.78 (m, 11H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.13-1.35 (m, 12H), 1.04-1.09 (m, 1H), 0.93-0.10 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 1H).	625.4
I-265	15	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.94-4.96 (m, 1H), 3.35-4.39 (m, 17H), 3.20-3.24 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.52-1.78 (m, 11H), 1.14-1.46 (m, 14H), 1.05-1.09 (m, 1H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.78-0.83 (m, 1H).	642.5
I-266	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.32 (m, 1H), 8.18 – 8.01 (m, 2H), 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.28 – 3.94 (m, 5H), 3.90 – 3.71 (m, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 4H), 2.19 – 2.05 (m, 5H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 3H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 4H), 1.11 – 1.03 (m, 6H), 0.87 – 0.84 (m, 1H), 0.82 – 0.77 (m, 4H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	660.6
I-267	21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 22.0 Гц, 1H), 8.13 (t, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 15.8 Гц, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 5H), 6.03 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.2 Гц, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 5H), 3.73 – 3.52 (m, 5H), 3.49 – 3.36 (m, 1H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.4 Гц, 1H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.8 Гц, 1H), 2.57 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.6 Гц, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 5H), 1.49 – 1.37 (m, 1H), 1.21 – 1.10 (m, 3H), 1.06 – 0.98 (m, 9H), 0.84 (dd, <i>J</i> = 13.8, 9.6 Гц, 2H).	636.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-268	21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.33 (m, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 6.43 (d, J=3.2 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.26 – 4.24 (m, 1H), 3.98 – 3.71 (m, 6H), 3.67 – 3.57 (m, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.26 – 3.22 (m, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 3H), 2.42 – 2.39 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 5H), 1.45 – 1.43 (m, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 3H), 1.04 – 1.01 (m, 3H), 0.87 – 0.81 (m, 2H), 0.54 – 0.51 (m, 2H), 0.33 – 0.32 (m, 2H).	634.3
I-269	23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7.37 – 7.24 (m, 10H), 5.47 – 5.41 (m, 1H), 4.76 – 4.69 (m, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.59 – 3.55 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.19 – 3.15 (m, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.94 – 2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).	492
I-270	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.44-8.51 (m, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.05 (br, 2H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.05-4.21 (m, 4H), 3.85-3.98 (m, 2H), 3.48-3.81 (m, 5H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.05-3.26 (m, 5H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.59-1.74 (m, 5H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.28-1.36 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 3H), 1.05-1.09 (m, 8H), 0.86-0.93 (m, 3H), 0.66-0.69 (m, 1H).	702.9
I-271	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.16-8.25 (m, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H), 5.35-5.41 (m, 2H), 3.78-4.41 (m, 10H), 3.35-3.68 (m, 6H), 3.11-3.18 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 10H), 1.08-1.45 (m, 14H), 1.01-1.06 (m, 1H), 0.91-1.00 (m, 2H), 0.74-0.81 (m, 1H).	738.4
I-272	25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 8.47 – 8.27 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 25.8, 8.2 Гц, 1H), 7.39 – 7.07 (m, 10H), 5.38 – 5.30 (m, 2H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.71 (t, J = 12.8 Гц, 1H), 4.20 (dd, J = 42.4, 10.8 Гц, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 1H), 2.62 (m, 3H), 1.48 (d, J = 11.8 Гц, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 1.11 (t, J = 6.0 Гц, 3H), 1.05 (t, J = 4.2 Гц, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H).	703.40
I-273	23+24	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.70 – 8.50 (m, 1H), 8.39 – 8.28 (m, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.72 – 4.43 (m, 1H), 4.25 – 3.52 (m, 10H), 3.26 – 3.10 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 3H), 2.13 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 6H), 1.41 – 1.32 (m, 1H), 1.24 – 1.22 (m, 1H), 1.19 – 1.14 (m, 3H), 1.12 – 1.02 (m, 8H), 0.93 – 0.78	688.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 3H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	
I-274	22	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 21.4 Гц, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 16.4 Гц, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.44 – 7.19 (m, 5H), 5.35 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 2H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.4 Гц, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 3H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 3H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.49 – 3.34 (m, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.8 Гц, 1H), 2.57 (dd, <i>J</i> = 13.8, 3.4 Гц, 6H), 1.63 (q, <i>J</i> = 13.8, 12.6 Гц, 5H), 1.42 (d, <i>J</i> = 10.2 Гц, 1H), 1.21 – 1.08 (m, 3H), 1.05 – 0.98 (m, 9H), 0.84 (t, <i>J</i> = 11.8 Гц, 2H).	650.50
I-275	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.27 – 8.11 (m, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 10H), 5.40 – 5.33 (m, 2H), 4.67 – 3.75 (m, 12H), 2.04 – 1.52 (m, 4H), 1.43 – 1.32 (m, 6H), 1.22 – 1.00 (m, 8H), 0.93 – 0.72 (m, 3H).	624.5
I-276	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 11.8 Гц, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 15.4 Гц, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 3H), 4.26 – 3.59 (m, 8H), 3.49 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.88 (s, 7H), 0.27 (d, <i>J</i> = 34.4 Гц, 4H).	655.4
I-277	7A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.39 – 8.31 (m, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 10H), 5.35 (s, 2H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.22 – 4.08 (m, 1H), 4.06 – 3.87 (m, 5H), 3.79 – 3.60 (m, 3H), 3.53 – 3.36 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 1.68 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 3H), 1.03 – 0.93 (m, 3H), 0.88 – 0.73 (m, 1H), 0.41 – 0.28 (m, 2H), 0.18 – -0.01 (m, 2H).	641.4
I-278	23	¹ H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 9.05 (1H, s), 8.35 (1H, m), 7.83 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Гц), 7.57 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.21 – 7.37 (6H, m), 5.35 (2H, s), 4.62 (2H, m), 3.70 – 4.24 (9H, m), 2.45 (3H, d, <i>J</i> = 3.4 Гц), 1.34 (1H, d, <i>J</i> = 6.6 Гц), 1.11 (2H, m), 1.04 (3H, d, <i>J</i> = 2.4 Гц), 1.00 (1H, s), 0.84 (1H, d, <i>J</i> = 5.0 Гц), 0.66 (1H, dd, <i>J</i> = 7.8, 3.8 Гц).	580.4
I-279	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.25 – 9.22 (m, 1H), 8.40 – 8.35 (m, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 4.29 – 4.10 (m, 4H), 3.99 – 3.70 (m, 6H), 3.62 – 3.47 (m, 1H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 5H), 1.36 – 1.24 (m, 2H), 1.12 – 0.98 (m, 13H), 0.95 – 0.86 (m, 5H), 0.68 – 0.66 (m, 1H).	588.3
I-280	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.24 (d, <i>J</i> = 16.8 Гц, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 12.0 Гц, 1H), 7.28-7.38 (m, 10H), 5.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 2H), 4.99-5.03 (m, 1H), 4.64-	731.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		4.68 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.13-4.24 (m, 2H), 3.96-4.10 (m, 3H), 3.75-3.92 (m, 4H), 3.65-3.66 (m, 1H), 3.36-3.53 (m, 3H), 1.78-1.94 (m, 4H), 1.26-1.27 (m, 3H), 1.12-1.18 (m, 6H), 1.04-1.07 (m, 1H), 0.77-0.80 (m, 1H).	
I-281	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.19-8.26 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 7.23-7.39 (m, 5H), 5.36-5.41 (m, 2H), 3.78-4.44 (m, 11H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 5H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 0.98-1.29 (m, 20H), 0.75-0.81 (m, 1H).	648.4
I-282	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.17 (s, 1H), 8.34-8.41 (m, 1H), 3.84-4.41 (m, 9H), 3.33-3.64 (m, 5H), 3.13-3.28 (m, 3H), 1.64-1.86 (m, 9H), 1.49-1.61 (m, 2H), 0.87-1.42 (m, 21H), 0.75-0.81 (m, 1H).	643.4
I-283	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) d ppm 1.33-1.43 (m, 1H), 0.63-0.72 (m, 1H), 1.59-1.77 (m, 2H), 0.82-0.89 (m, 1H), 1.00-1.11 (m, 6H), 1.25 (dd, J = 12.00, 6.40 Гц, 9H), 3.31 (s, 3H), 3.08-3.26 (m, 7H), 3.49-4.33 (m, 11H), 4.76-4.88 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 8.48-8.61 (m, 1H), 8.33-8.43 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.78-7.89 (m, 1H)	663.7
I-284	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.40 – 8.24 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.20 – 3.64 (m, 9H), 3.53 – 3.45 (m, 5H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 1.66 – 1.29 (m, 13H), 1.12 – 0.86 (m, 18H), 0.67 (s, 1H).	642.5
I-285	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.51 – 8.32 (m, 2H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.26 – 4.06 (m, 3H), 4.05 – 3.71 (m, 4H), 3.69 – 3.59 (m, 3H), 3.58 – 3.37 (m, 6H), 1.61 – 1.29 (m, 7H), 1.13 – 1.03 (m, 9H), 0.96 – 0.80 (m, 5H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	654.3
I-286	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.26 – 9.24 (m, 1H), 8.70 – 8.56 (m, 1H), 8.40 – 8.34 (m, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 1H), 4.22 – 3.91 (m, 4H), 3.90 – 3.71 (m, 3H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.59 – 3.35 (m, 7H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 7H), 1.51 – 1.36 (m, 5H), 1.35 – 1.28 (m, 1H), 1.20 – 1.04 (m, 9H), 0.91 – 0.80 (m, 3H), 0.71 – 0.66 (m, 1H).	614.4
I-287	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.49 (dt, J = 22.0, 8.2 Гц, 1H), 8.37 (dd, J = 19.6, 3.8 Гц, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.25 – 4.06 (m, 3H), 4.01 – 3.72 (m, 4H), 3.69 – 3.40 (m, 9H), 1.98 (m, 4H), 1.40 – 1.25 (m, 1H), 1.12 – 1.03 (m, 9H), 0.94 – 0.82 (m, 5H), 0.67 (d, J = 7.6 Гц, 1H).	690.3
I-288	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.53 – 8.44 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 3H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 3.69 – 3.48 (m, 7H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.30 –	666.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.17 (m, 4H), 1.94 (s, 4H), 1.70 (s, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 11H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	
I-289	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.40 – 8.35 (m, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 4.27 – 4.07 (m, 4H), 4.02 – 3.66 (m, 6H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.03 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 3H), 1.51 – 1.46 (m, 7H), 1.32 – 1.28 (m, 7H), 1.12 – 0.99 (m, 9H), 0.87 – 0.86 (m, 1H), 0.68 – 0.66 (m, 1H).	600.4
I-290	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.44 – 8.30 (m, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 1H), 7.79 – 7.64 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 3.92 – 3.73 (m, 3H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 13.0, 6.4 Гц, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 13.0, 4.6 Гц, 3H), 1.73 (s, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 2H), 1.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 1.38 – 1.28 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 1.18 – 1.14 (m, 2H), 1.12 (s, 1H), 1.08 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.2 Гц, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 5H), 0.86 (t, <i>J</i> = 5.0 Гц, 1H), 0.72 – 0.63 (m, 1H).	560.4
I-291	19	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.68 – 8.51 (m, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 4.27 – 4.01 (m, 3H), 3.89 – 3.39 (m, 13H), 2.05 – 1.84 (m, 4H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 9H), 0.93 – 0.77 (m, 5H), 0.70 – 0.65 (m, 1H).	690.35
I-292	19	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.31 – 4.15 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.93 – 3.75 (m, 3H), 3.71 – 3.64 (m, 3H), 3.59 – 3.37 (m, 7H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 4H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 1.14 – 1.09 (m, 3H), 1.07 – 1.01 (m, 6H), 0.91 (s, 1H), 0.88 – 0.81 (m, 3H), 0.80 – 0.74 (m, 1H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	654.4
I-293	19	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.70 – 8.55 (m, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 23.6, 2.0 Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.32 – 3.90 (m, 4H), 3.88 – 3.70 (m, 3H), 3.67 (d, <i>J</i> = 5.8 Гц, 1H), 3.60 – 3.33 (m, 7H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 7H), 1.45 (d, <i>J</i> = 28.0 Гц, 5H), 1.35 – 1.26 (m, 1H), 1.17 – 1.03 (m, 9H), 0.85 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 3H), 0.68 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.8 Гц, 1H).	614.4
I-294	20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 – 8.28 (m, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.38 – 5.33 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.92 – 3.44 (m, 11H), 3.38 – 3.32 (m, 3H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 5H), 1.49 –	609.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1.38 (m, 1H), 1.20 – 1.04 (m, 6H), 0.89 – 0.79 (m, 2H).	
I-295	22	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 20.2 Гц, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.8 Гц, 1H), 7.88 – 7.64 (m, 2H), 7.41 – 7.18 (m, 5H), 5.35 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 2H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.4 Гц, 1H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 19.6, 8.4 Гц, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.68 (m, 5H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 3.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.71 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 3H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.6 Гц, 3H), 1.64 (q, <i>J</i> = 13.6, 12.4 Гц, 5H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 1.24 – 1.08 (m, 3H), 1.03 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.2 Гц, 3H), 0.83 (q, <i>J</i> = 12.4 Гц, 2H), 0.69 (t, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 0.64 – 0.55 (m, 2H).	648.5
I-296	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.51 – 8.29 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 4.12 – 3.92 (m, 2H), 3.89 – 3.74 (m, 2H), 3.68 – 3.36 (m, 7H), 3.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.63 (q, <i>J</i> = 15.8, 14.6 Гц, 7H), 1.45 (s, 5H), 1.23 – 1.08 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.86 (t, <i>J</i> = 12.0 Гц, 2H).	636.3
I-297	1A+8A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 4.21 – 3.35 (m, 18H), 3.27 – 3.22 (m, 2H), 2.06 – 1.87 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 13.2 Гц, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 1.16 – 1.02 (m, 11H), 0.86 (s, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	649.45
I-298A	1A+8A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.64 – 8.56 (m, 1H), 8.29 – 7.73 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.36 – 7.13 (m, 5H), 5.11 (s, 1H), 4.90 – 4.79 (m, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 4.16 – 3.67 (m, 7H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.16 – 1.02 (m, 6H), 0.87 (s, 1H), 0.73 – 0.65 (m, 1H).	537.3
I-299	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.32 (m, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 1H), 7.88 – 7.72 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.31 – 4.02 (m, 4H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 – 3.35 (m, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 3H), 1.90 – 1.87 (m, 5H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 10H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	689.3
I-300	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.48-8.39 (m, 2H), 8.24-8.16 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 7H), 5.37 (s, 2H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.76-4.58 (m, 1H), 4.38-3.73 (m, 10H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.81-1.35 (m, 10H), 1.25-1.10 (m,	778.45

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		12H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 1H).	
I-301	27	¹ HЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6): δ 13.20-13.25 (m, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 3.83-4.23 (m, 5H), 3.42-3.81 (m, 11H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.28-3.30 (s, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.54-1.87 (m, 5H), 1.23-1.45 (m, 4H), 1.05-1.45 (m, 9H), 0.84-0.88 (m, 1H), 0.66-0.68 (m, 1H).	649.4
I-302	27	¹ HЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6): δ 13.22 (br, 1H), 8.43-8.47 (m, 1H), 8.09-8.23 (m, 1H), 7.75-7.93 (m, 1H), 4.86 (br, 1H), 4.11-4.42 (m, 2H), 3.67-4.09 (m, 5H), 3.41-3.64 (m, 10H), 3.36-3.68 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.67-1.86 (m, 4H), 1.56-1.64 (m, 10H), 1.04-1.24 (m, 1H)	689.3
I-303	27	¹ HЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 10.6 Гц, 1H), 3.48-4.52 (m, 17H), 3.33-3.38 (m, 4H), 1.53 -1.74 (m, 6H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 3H), 1.11-1.17 (m, 8H), 1.06 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H), 0.77-0.84 (m, 1H).	543.6
I-304	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H), 3.82-4.45 (m, 11H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 1.57-1.60 (m, 7H), 1.43-1.45 (m, 6H), 1.25-1.28 (m, 3H), 1.14-1.20 (m, 5H), 1.03-1.11 (m, 8H), 0.76-0.81 (m, 1H).	601.5
I-305	27	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) d 0.73-0.80 (m, 1H), 1.16 (dd, <i>J</i> = 11.44, 7.00 Гц, 9H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 1.56 (dd, <i>J</i> = 12.2, 6.8 Гц, 5H), 1.62-1.69 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.52 (s, 5H), 3.95 (s, 6H), 4.04- 4.15 (m, 3H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.81-4.94 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 21.2 Гц, 2H)	529.5
I-306	2A	¹ HЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6): δ 8.52-8.61 (m, 1H), 8.37-8.40 (m, 1H), 7.69-7.85 (m, 4H), 7.26-7.37 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 4.83-4.85 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 3.97-4.10 (m, 3H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 2H), 3.40-3.62 (m, 3H), 3.24-3.26 (m, 3H), 2.91-3.10 (m, 2H), 2.57-2.72 (m, 3H), 1.66-1.88 (m, 3H), 1.30-1.38 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.93-1.15 (m, 10H), 0.85-0.86 (m, 1H), 0.65-0.70 (m, 1H).	648.9
I-307	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 12.0Hz, 1H), 3.82-4.45 (m, 9H), 3.55-3.72 (m, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 5H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.03-1.32 (m, 13H), 0.92-1.12 (m, 2H), 0.74-0.81 (m, 1H).	547.5
I-308	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 3.82-4.39 (m, 10H), 3.33-3.65 (m, 6H),	629.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.12-3.17 (m, 1H), 1.67-1.88 (m, 11H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.09-1.26 (m, 16H), 0.92-0.98 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 1H).	
I-309	2A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.21 (dd, <i>J</i> = 3.6, 20.0 Гц, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H), 5.37-5.38 (m, 2H), 3.80-4.40 (m, 12H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.11-3.15 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.18-1.26 (m, 3H), 1.10-1.16 (m, 8H), 0.94-1.07 (m, 3H), 0.75-0.80 (m, 1H).	688.4
I-310	16A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.19-8.24 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.55-4.66 (m, 1H), 3.75-4.44 (m, 13H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.48-1.79 (m, 7H), 1.11-1.23 (m, 11H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.76-0.79 (m, 1H).	703.1
I-311	27	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.50-7.55 (m, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 3.71-4.40 (m, 10H), 3.34-3.56 (m, 6H), 3.16-3.22 (m, 1H), 2.51 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 3H), 1.53-1.76 (m, 11H), 1.10-1.29 (m, 13H), 1.02-1.07 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 1H).	642.3
I-312	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 3.80-4.40 (m, 12H), 3.37-3.70 (m, 8H), 3.20-3.23 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.66-1.86 (m, 9H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.11-1.19 (m, 9H), 1.02-1.06 (m, 1H), 0.90 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 0.77-0.79 (m, 1H).	667.8
I-313	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 6.33-6.39 (m, 1H), 4.08-4.51 (m, 4H), 3.89-4.07 (m, 5H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 5H), 1.30-1.34 (m, 6H), 1.10-1.22 (m, 12H), 0.75-0.78 (m, 1H).	611.2
I-314	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.89-5.91 (m, 1H), 3.88-4.37 (m, 11H), 3.75-3.76 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 6H), 3.14-3.22 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 6H), 1.46-1.64 (s, 4H), 1.14-1.15 (m, 8H), 1.25 (s, 4H), 0.74-0.78 (m, 1H). LC MS: m/z 667.3 [M+H] ⁺ .	667.3
I-315	17A	¹ HЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 5.86-5.93 (m, 1H), 3.84-4.44 (m, 9H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 4H), 3.11-3.20 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 8H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.13-1.36 (m, 15H), 0.73-0.80 (m, 1H).	701.2
I-316	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 3.81-4.47 (m, 9H), 3.70-3.80 (m, 1H),	723.2

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.59-3.67 (m, 1H), 3.34-3.57 (m, 4H), 2.49-2.62 (m, 1H), 1.64-2.10 (m, 16H), 1.29-1.56 (m, 4H), 1.09-1.13 (m, 6H).	
I-317	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 4.98-4.99 (m, 1H), 4.64-4.67 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.88-4.39 (m, 12H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 5H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 3H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.22-1.28 (m, 5H), 1.09-1.13 (m, 5H), 0.98-1.03 (m, 1H), 0.70-0.76 (m, 1H).	718.2
I-318	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.07-7.09 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 3.82-4.50 (m, 12H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.08-3.29 (m, 5H), 2.71-2.88 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.21-1.41 (m, 7H), 1.10-1.14 (m, 5H), 1.01-1.06 (m, 1H), 0.73-0.80 (m, 1H).	684.3
I-319	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.0 Гц, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 3.4 Гц, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 3.4 Гц, 2H), 4.98-5.02 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.18-4.30 (m, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1H), 3.77-4.08 (m, 7H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.13-3.28 (m, 5H), 3.73-3.83 (m, 1H), 2.60-2.63 (m, 1H), 1.68 (t, <i>J</i> = 9.6 Гц, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 3.0 Гц, 3H), 1.02 (t, <i>J</i> = 3.8 Гц, 1H).	734.3
I-320	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 3.81-4.40 (m, 12H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.13-3.28 (m, 5H), 2.58-2.85 (m, 2H), 1.58-1.82 (m, 3H), 1.22-1.29 (m, 5H), 1.09-1.15 (m, 6H), 1.00-1.04 (m, 1H), 0.71-0.78 (m, 1H).	750.7
I-321	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 4.96-4.99 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 3.81-4.41 (m, 11H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.07-3.27 (m, 5H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 3H), 1.28-1.36 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 4H), 1.12-1.19 (m, 5H), 1.02-1.06 (m, 1H), 0.70-0.75 (m, 1H).	684.7
I-322	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.01-4.16 (m, 3H), 3.73-3.99 (m, 5H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> = 3.4 Гц, 3H),	684.7

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.20-3.23 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 3H), 1.24-1.41 (m, 5H), 1.09-1.13 (m, 6H), 1.00-1.04 (m, 1H), 0.71-0.79 (m, 1H).	
I-323	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.15-4.36 (m, 4H), 3.99-4.09 (m, 4H), 3.82-3.89 (m, 3H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.33-3.34 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 2H), 2.00-2.22 (m, 1H), 1.68-1.88 (m, 3H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.09-1.19 (m, 7H), 1.03-1.04 (m, 1H), 0.88-0.92 (m, 2H), 0.76-0.78 (m, 1H).	532.1
I-324	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.32-4.54 (m, 2H), 3.83-4.25 (m, 9H), 3.48-3.74 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.85-3.25 (m, 4H), 2.56-2.62 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.38-1.45 (m, 3H), 1.02-1.19 (m, 8H), 0.77 (s, 1H).	546.4
I-325	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.52-8.61 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 3.83-4.36 (m, 9H), 3.14-3.25 (m, 6H), 2.71-2.96 (m, 2H), 1.74-2.05 (m, 3H), 1.33-1.44 (m, 7H), 1.15-1.21 (m, 2H), 1.03-1.06 (m, 1H), 0.80-0.93 (m, 3H).	546.4
I-326	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.36 (d, J = 14.0 Гц, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 3.74-4.48 (m, 13H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.25-3.29 (m, 2H), 2.94-3.09 (m, 1H), 2.64-2.84 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.64-1.85 (m, 8H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.12-1.29 (m, 11H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.78-0.79 (m, 2H).	762.3
I-327	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.36 (d, J = 14.0 Гц, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 3.90-4.44 (m, 14H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 3.22-3.25 (m, 1.5 H), 2.96-3.03 (m, 0.5H), 2.76-2.83 (m, 0.5H), 2.62-2.67 (m, 0.5H), 1.80-1.99 (m, 4H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.26-1.31 (m, 3H), 1.11-1.19 (m, 8H), 1.03-1.05 (m, 1H), 0.77-0.79 (m, 1H).	728.6
I-328	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.39 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 6.97-7.38 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 3.36-4.48 (m, 8H), 3.58-5.76 (m, 5H), 3.21-3.23 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 4H), 1.69-1.78 (m, 5H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.26-1.33 (m, 4H), 1.15-1.26 (m, 9H), 0.93-1.06 (m, 4H), 0.76-0.83 (m, 1H).	629.8
I-329	17A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.34-8.40 (m, 1H), 3.84-4.40 (m, 10H), 3.64-3.66 (m, 3H), 3.54 (t, J = 8.6 Гц, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.04-3.08 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 7H), 1.56 (s, 1H), 1.38-1.45 (m, 1H), 1.23-1.29 (m, 3H), 1.11-1.17 (m, 8H), 0.93-1.05 (m, 3H), 0.77-0.79 (m, 1H)	630.7

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-330	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.35-8.39 (m, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 3.68-4.40 (m, 13H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.11-3.27 (m, 2H), 2.75-3.05 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 5H), 1.65-1.76 (m, 6H), 1.48-1.62 (m, 3H), 1.13-1.24 (m, 11H), 1.02-1.07 (m, 1H), 0.89-0.98 (m, 2H), 0.74-0.81 (m, 1H).	685.4
I-331	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 3.81-4.40 (m, 11H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.38-3.53 (m, 5H), 3.13-3.18 (m, 1H), 1.67-1.90 (m, 7H), 1.35-1.60 (m, 5H), 1.09-1.26 (m, 12H), 0.95-1.06 (m, 3H), 0.77-0.82 (m, 1H).	631.3
I-332	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8.90 (s, 1H), 8.25-8.27(m, 2H), 4.23-4.45 (m, 3H), 4.02-4.13 (m, 3H), 3.77-3.97 (m, 4H), 2.87-3.70 (m, 11H), 1.92-2.23 (m, 3H), 1.65-1.70 (m, 5H), 1.40-1.57 (m, 5H), 1.08-1.25 (m, 9H), 0.87-0.91 (m, 3H), 0.67-0.76 (m, 1H).	630.8
I-333	28	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.06 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 20.8 Гц, 1H), 7.24-7.18 (m, 0.5H), 4.60-4.38 (m, 2H), 4.18-3.76 (m, 9H), 3.58-3.25 (m, 8H), 3.13-3.08 (m, 1H), 1.92-1.55 (m, 10H), 1.27-1.19 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 10H), 0.39-0.26 (m, 4H).	681.7
I-334	28	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 18.4 Гц, 1H), 4.75-4.50 (m, 2H), 4.32-3.82 (m, 8H), 3.77 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1.27-1.02- (m, 17H), 0.48-0.38 (m, 4H).	617.6
I-335	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 4H), 4.30-3.86 (m, 8H), 3.75-3.59 (m, 8H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.04-1.61 (m, 12H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 8H), 1.06-1.05 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.81-0.79 (m, 1H).	706.7
I-336	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.50-3.82 (m, 13H), 3.76-3.70 (m, 5H), 3.50-3.36 (m, 3H), 3.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 5H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 6H), 1.20-1.11 (m, 8H), 0.82-0.75 (m, 1H).	698.7
I-337	28	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.71-4.44 (m, 2H), 4.08-3.75 (m, 10H), 3.45-3.34 (m, 3H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.92-1.39 (m, 10H), 1.23 (s, 1H), 1.17 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 7H), 0.48-0.43 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 2H).	694.6
I-338	28	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 1H), 7.75(d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 5.61-5.57 (m 1H), 4.64-4.44 (m, 2H), 4.25-3.94	609.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 7H), 3.66-3.45 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 3H), 2.76-2.75 (m, 3H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H), 0.95-0.90 (m, 4H), 0.52 (s, 1H), 0.40-0.24 (m, 3H).	
I-339	28	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.15-9.12 (m, 1H), 8.35-8.19 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.50-3.42 (m, 13H), 3.22 (s, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.31-0.78 (m, 13H), 0.48-0.20 (m, 4H).	610.5
I-340	28	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.55-3.76 (m, 11H), 3.56 (t, <i>J</i> = 11.0 Гц, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 3H), 3.00-2.93 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 3H), 0.96-0.88 (m, 4H), 0.48-0.30 (m, 4H).	623.6
I-341	28	¹ HЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6): δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 17.6 Гц, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 4.76-4.46 (m, 2H), 4.31-3.82 (m, 10H), 3.48-3.38 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.38-1.00 (m, 18H), 0.48-0.36 (m, 4H).	591.6
I-342	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 4.40-3.88 (m, 11H), 3.74-3.68 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.75 (d, <i>J</i> = 11.6 Гц, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 3H), 1.19-1.11 (m, 8H), 1.06-1.01 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 1H).	602.25
I-343	17A	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 4.97-4.92 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 4H), 4.34-3.40 (m, 17H), 3.21 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 6H), 1.67-1.62 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 3H), 1.17-1.03 (m, 10H), 0.78-0.77 (m, 1H).	726.6
I-344	29	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.15 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 3.2, 8.8 Гц, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.92-3.37 (m, 12H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 14.8 Гц, 3H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.03-1.42 (m, 18H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 3H).	588.45
I-345	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.94-3.72 (m, 10H), 3.56-3.35 (m, 6H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.66-2.60 (m, 2H). 2.32-2.25 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.69-1.49 (m, 8H), 1.19 (d, <i>J</i> = 3.0 Гц, 3H).	590.45
I-346	29	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.06 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 5H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.45-3.29	604.85

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 6H), 3.16 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 2.90 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> = 14.4 Гц, 3H), 2.55-2.48 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 7H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.16 (s, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 3H).	
I-347	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.83-3.62 (m, 7H), 3.47-3.25 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 3H), 2.41-2.36 (m, 2H). 1.92-1.85 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 3H), 0.84-0.81 (m, 9H).	576.40
I-348	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.97-3.62 (m, 8H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.18-3.16 (m, 3H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H). 2.64 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.45-1.42 (m, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 3.0 Гц, 3H).	576.45
I-349	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.04 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 6.20-6.16 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 6H), 3.41-3.30 (m, 4H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.63 (d, <i>J</i> = 16.4 Гц, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 3H).	586.85
I-350	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.17 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 6H), 3.52-3.25 (m, 7H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.76 (d, <i>J</i> = 15.6 Гц, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 4H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.15-1.18 (m, 3H).	587.40
I-351	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.16 (d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 10.4 Гц, 1H), 7.6 (s, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 6H), 3.50-3.37 (m, 5H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.75 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 3H).	586.45
I-352	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.19-3.76 (m, 12H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.75 (d, <i>J</i> = 13.6 Гц, 3H), 2.09-2.07 (m, 2H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 5H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.31-1.19 (m, 6H), 0.95-0.93 (m, 2H).	562.6
I-353	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц,	705.10

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1H), 7.42-7.23 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.45-4.31 (m, 5.83 Гц, 2H), 4.22-3.80 (m, 8H), 3.52-3.33 (m, 4H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 5H), 1.53 (s, 1H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 3H), 1.06-1.01 (m, 1H), 1.11 (s, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 6H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.78-0.75 (m, 1H).	
I-354	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) & 9.25 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.79-7.69 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.13-3.93 (m, 3H), 3.90-3.69 (m, 5H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 7H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 10H), 0.87 (d, <i>J</i> =6.8 Гц, 3H), 0.68-0.66 (m, 1H).	588.4
I-355	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 17.8 Гц, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 4.01 – 3.67 (m, 6H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 13.0, 4.4 Гц, 3H), 1.63 (m, 4H), 1.48 (s, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 11H), 0.85 (d, <i>J</i> = 11.0 Гц, 3H), 0.67 (s, 1H), 0.26 – 0.20 (m, 2H), 0.14 (m, 2H).	600.4
I-356	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.44 – 8.26 (m, 2H), 7.78 – 7.64 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 5.22 – 5.17 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 4.26 – 4.04 (m, 5H), 4.01 – 3.69 (m, 4H), 3.62 – 3.47 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 5H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 1.13 – 1.02 (m, 3H), 0.94 – 0.88 (m, 3H), 0.84 – 0.78 (m, 1H), 0.67 – 0.56 (m, 1H).	554.3
I-357	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.41 – 8.24 (m, 2H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 3.43 (s, 5H), 1.70 – 1.56 (m, 8H), 1.49 – 1.39 (m, 4H), 1.20 – 1.16 (m, 1H), 1.12 – 1.03 (m, 11H), 0.88 – 0.65 (m, 5H), 0.58 (s, 2H), 0.49 – 0.41 (m, 2H).	654.4
I-358	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.34-8.25 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 4.54-4.32 (m, 3H), 4.23-4.10 (m, 1H), 4.00-3.78 (m, 4H), 3.75-3.42 (m, 7H), 2.61 (t, <i>J</i> =3.6 Гц, 3H), 1.31-1.21 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 9H), 0.85-0.83 (m, 1H), 0.67-0.64 (m, 1H).	565.4
I-359	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.5 Гц, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 2H), 7.45 – 7.19 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.80 – 4.61 (m, 2H), 4.47 – 3.76 (m, 8H), 1.41 (s, 1H), 1.36 – 1.33 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 4.7 Гц, 1H), 0.89 (d, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H), 0.79 – 0.73 (m,	528.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H).	
I-360	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.44 – 8.29 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.41 – 3.59 (m, 11H), 3.28 – 3.10 (m, 6H), 3.08 – 2.78 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.85 – 1.51 (m, 7H), 1.42 – 1.14 (m, 5H), 1.12 – 0.97 (m, 13H), 0.86 (s, 1H), 0.68 (s, 1H).	722.3
I-361	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.47 – 8.33 (m, 2H), 4.97 – 4.86 (m, 1H), 4.24 – 3.37 (m, 15H), 2.04 – 1.64 (m, 10H), 1.49 – 1.33 (m, 1H), 1.32 – 1.16 (m, 2H), 1.14 – 0.99 (m, 13H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	714.1
I-362	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (t, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1H), 8.95 – 8.79 (m, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 1H), 8.21 – 8.05 (m, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 5.56 – 5.41 (m, 1H), 4.30 – 3.96 (m, 4H), 3.94 – 3.64 (m, 4H), 3.61 – 3.46 (m, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.2 Гц, 3H), 1.91 – 1.76 (m, 4H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 1.38 (t, <i>J</i> = 11.9 Гц, 2H), 1.32 – 1.18 (m, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 3H), 1.06 – 0.99 (m, 2H), 0.92 – 0.73 (m, 2H), 0.70 – 0.58 (m, 1H).	593.4
I-363	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.25 – 8.17 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 13.2 Гц, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 7.19 – 7.09 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 4.49 – 3.81 (m, 10H), 3.25 – 3.07 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.48 – 1.20 (m, 2H), 1.17 – 1.02 (m, 7H), 0.79 – 0.73 (m, 1H).	540.3
I-364	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.39 – 8.34 (m, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 6H), 5.38 (s, 2H), 4.49 – 4.33 (m, 2H), 4.33 – 3.77 (m, 8H), 3.25 – 3.09 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.46 – 1.31 (m, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 4H), 1.09 – 0.99 (m, 3H), 0.93 – 0.83 (m, 1H).	541.3
I-365	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.31 (d, <i>J</i> = 8.9 Гц, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 14.3 Гц, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 18.0 Гц, 6H), 5.38 (s, 2H), 4.61 – 3.77 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.19 – 1.01 (m, 8H), 0.77 (s, 1H).	541.3
I-366	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.23 – 8.14 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 5.27 – 5.17 (m, 1H), 4.48 – 3.73 (m, 8H), 3.28 – 3.14 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.59 – 1.51 (m, 3H), 1.42 – 1.25 (m, 1H), 1.20 – 0.93 (m, 7H), 0.83 – 0.70 (m, 1H).	556.3
I-367	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.22 – 3.71 (m, 10H), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 3.23 – 3.11 (m, 7H), 1.83 – 1.53 (m, 11H), 1.14 – 0.95 (m, 17H), 0.87 (s, 2H), 0.67 (s,	686.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H).	
I-368	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 17.2 Гц, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 7.29 (m, 10H), 5.38 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 2H), 4.74 – 4.33 (m, 3H), 4.21 – 3.77 (m, 9H), 3.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 10.6 Гц, 3H), 1.51 – 1.00 (m, 13H), 0.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H).	657.3
I-369	18	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 13.8Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.46 – 3.79 (m, 12H), 3.48 (s, 1H), 3.27 – 2.58 (m, 6H), 1.71 (m, 8H), 1.39 (s, 3H), 1.20 – 0.95 (m, 19H), 0.78 (s, 1H).	686.4
I-370	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.44 – 8.32 (m, 1H), 8.27 – 8.14 (m, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 1H), 4.32 – 4.06 (m, 4H), 4.03 – 3.61 (m, 6H), 3.58 – 3.44 (m, 1H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.0 Гц, 1H), 3.13 (dt, <i>J</i> = 15.8, 7.8 Гц, 1H), 2.57 (dd, <i>J</i> = 13.0, 4.4 Гц, 3H), 1.75 – 1.49 (m, 4H), 1.31 (p, <i>J</i> = 13.0, 12.4 Гц, 3H), 1.13 – 0.99 (m, 9H), 0.95 – 0.81 (m, 4H), 0.75 – 0.56 (m, 1H), 0.27 – 0.10 (m, 4H).	600.4
I-371	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.24 – 8.18 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.3 Гц, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 7.17-7.09 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.71 – 4.49 (m, 2H), 4.42 – 4.09 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.04 – 3.81 (m, 4H), 1.43 – 1.32 (m, 3H), 1.18 – 1.13 (m, 3H), 1.13 – 1.07 (m, 3H), 1.04 – 1.01 (m, 1H), 0.79 – 0.73 (m, 1H).	558.3
I-372	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.25 – 8.10 (m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.9 Гц, 1H), 7.32 (dq, <i>J</i> = 15.1, 5.9, 4.6 Гц, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.50 – 4.27 (m, 2H), 4.25 – 4.11 (m, 2H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 12.8, 7.4 Гц, 2H), 3.90 – 3.77 (m, 2H), 3.47 – 3.34 (m, 2H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.3 Гц, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 2H), 1.47 – 1.28 (m, 5H), 1.18 (d, <i>J</i> = 4.3 Гц, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.07 – 1.01 (m, 1H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 6H), 0.77 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.2 Гц, 1H).	675.5
I-373	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.33-8.24 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.34-7.19 (m, 11H), 5.27 (s, 2H), 4.54-4.33 (m, 3H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.00-3.59 (m, 7H), 3.53-3.36 (m, 4H), 2.62-2.60 (m, 3H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 9H), 0.85-0.83 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 1H).	655.4
I-374	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.26-3.65 (m, 13H), 3.22-3.13 (m, 7H), 1.78-1.59 (m, 9H), 1.31-1.09 (m, 9H), 1.07-0.96 (m, 10H), 0.87-0.86 (m, 2H), 0.68-0.66 (m, 1H).	686.5
I-375	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.70 –	580.2

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		8.59 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 8.19 – 8.07 (m, 1H), 7.35 – 7.21 (m, 5H), 4.82 – 4.67 (m, 1H), 4.61 – 4.44 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 3H), 3.88 – 3.62 (m, 4H), 3.59 – 3.41 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 3H), 1.27 – 1.18 (m, 1H), 1.08 – 0.96 (m, 6H), 0.93 – 0.74 (m, 4H), 0.70 – 0.55 (m, 2H).	
I-376	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.21 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.69 (m, J = 26.0, 8.6, 4.5 Гц, 2H), 7.41 – 7.22 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.79 – 4.58 (m, 2H), 4.44 – 3.81 (m, 9H), 1.47 – 1.27 (m, 3H), 1.20 – 1.13 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.76 (m, J = 8.0, 4.3 Гц, 1H).	562.2
I-377	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.21 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 8.18 – 7.95 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.83 – 4.61 (m, 2H), 4.44 – 3.73 (m, 8H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.70 – 1.32 (m, 7H), 1.20 – 1.10 (m, 5H), 1.08 – 0.99 (m, 2H).	610.4
I-378	18	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 4.78 – 4.57 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.19 – 4.00 (m, 3H), 4.01 – 3.80 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 1.47 – 1.26 (m, 2H), 1.19 – 1.01 (m, 7H), 0.76 (m, 1H).	469.2
I-379	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.42 – 8.33 (m, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 1H), 4.90 – 4.81 (m, 1H), 4.27 – 3.61 (m, 10H), 3.56 – 3.40 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 3H), 1.75 – 1.51 (m, 5H), 1.41 – 1.24 (m, 3H), 1.22 – 0.99 (m, 10H), 0.95 – 0.75 (m, 3H), 0.72 – 0.65 (m, 1H).	560.2
I-380	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.49-8.35 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.22-3.95 (m, 4H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.65-3.42 (m, 8H), 3.23-3.19 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 4H), 1.30-1.24 (m, 5H), 1.12-1.04 (m, 12H), 0.87-0.85 (m, 1H), 0.68-0.66 (m, 1H), 0.31 (s, 4H).	690.3
I-381	2B	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.26 – 8.16 (m, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.77 – 4.46 (m, 2H), 4.32 – 3.77 (m, 8H), 3.26 (q, J = 5.3 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.44 – 1.37 (m, 1H), 1.19 – 1.02 (m, 7H), 0.82 – 0.72 (m, 1H).	542.3
I-382	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>D</i> ₄) δ 8.25 – 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 7.49 – 7.19 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.39 – 3.76 (m, 8H), 3.24 – 2.89 (m, 3H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.22 – 1.08 (m, 6H), 1.06 – 0.87 (m, 9H), 0.81-0.73 (m, 1H).	546.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-383	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.46 – 8.33 (m, 2H), 4.86 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 17.9 Гц, 1H), 4.25 – 3.59 (m, 13H), 3.47 (d, <i>J</i> = 33.1 Гц, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.05 (s, 7H), 1.97 (s, 2H), 1.73 (s, 7H), 1.31 (s, 2H), 1.18 – 1.02 (m, 12H), 0.85 (s, 1H), 0.68 (s, 1H).	680.4
I-384	4A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.33-8.24 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.38-3.83 (m, 6H), 3.79-3.78 (m, 3H), 3.74-3.35 (m, 7H), 2.62-2.60 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 9H), 0.85-0.83 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 1H).	579.3
I-385	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.48 – 8.33 (m, 2H), 4.92 – 4.83 (m, 1H), 4.25 – 3.93 (m, 4H), 3.92 – 3.69 (m, 5H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 3.31 – 3.18 (m, 6H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 6H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 3H), 1.15 – 1.02 (m, 11H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	694.3
I-386	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.48 – 8.33 (m, 2H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.25 – 3.71 (m, 7H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.54 – 3.38 (m, 5H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.54 (m, 5H), 1.36 – 1.04 (m, 16H), 0.96 – 0.83 (m, 7H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	692.3
I-387	30	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 14.0 Гц, 1H), 8.04-7.74 (m, 3H), 7.40-7.20 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 3.72 (m, 9H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.08 – 0.87 (m, 7H), 0.52-0.21 (m, 4H).	556.4
I-388	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.27 – 8.11 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 13.2 Гц, 1H), 7.44 – 7.19 (m, 5H), 5.37 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 2H), 4.42 – 4.02 (m, 4H), 4.02 – 3.74 (m, 4H), 3.27 – 3.00 (m, 3H), 1.78– 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.26 (m, 8H), 1.19– 1.16 (m, 2H), 1.16– 1.07 (m, 4H), 1.06 – 1.00 (m, 1H), 0.99 – 0.82 (m, 4H), 0.81 – 0.75 (m, 1H).	546.4
I-389	20	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 13.8 Гц, 1H), 4.96 – 3.61 (m, 13H), 3.41 – 2.55 (m, 5H), 2.39 – 1.35 (m, 12H), 1.26 – 0.88 (m, 18H), 0.65 – 0.09 (m, 5H).	686.5
I-390	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 3H), 3.88-3.78 (m, 5H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 9H), 1.81-1.77 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 7H), 1.54-1.51 (m, 3H), 1.36-1.29 (m, 3H), 1.24-1.09 (m, 8H), 1.06-1.04 (m, 4H), 0.87-0.86 (m, 3H), 0.68-0.67 (m, 1H).	712.6
I-391	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.26 – 8.09 (m, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.81 – 7.63 (m, 1H), 7.39 –	666.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		7.17 (m, 7H), 5.60 – 5.31 (m, 2H), 4.54 – 4.11 (m, 3H), 4.08 – 3.78 (m, 5H), 3.55 – 3.34 (m, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 4H), 1.90 (dd, <i>J</i> = 28.4, 12.8 Гц, 4H), 1.76 (d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 1H), 1.56 (q, <i>J</i> = 12.2, 11.8 Гц, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 2H), 1.22 – 1.03 (m, 6H), 1.01 – 0.89 (m, 1H), 0.81 – 0.66 (m, 1H).	
I-392	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.28 – 8.16 (m, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.43 – 7.24 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.92 – 4.85 (m, 1H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 1H), 4.26 – 3.75 (m, 7H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H), 1.19 – 1.00 (m, 7H), 0.79 – 0.72 (m, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ -68.47.	596.4
I-393	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.46 – 8.31 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.29 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2H), 4.69 – 4.58 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.74 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.42 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 6H), 1.18 (m, 1H), 1.10 – 0.99 (m, 6H), 0.83 (q, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 0.63 (m, 1H).	655.4
I-394	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.51 – 8.41 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 4.94 – 4.84 (m, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 1H), 4.26 – 3.36 (m, 14H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 4H), 1.66 – 1.49 (m, 3H), 1.41 – 1.25 (m, 1H), 1.17 – 1.02 (m, 11H), 0.90 – 0.82 (m, 1H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	748.2
I-395	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.40 – 8.34 (m, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 4.87 – 4.74 (m, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 4.14 – 3.92 (m, 3H), 3.89 – 3.65 (m, 5H), 1.77 – 1.69 (m, 4H), 1.62 – 1.26 (m, 9H), 1.12 – 1.00 (m, 18H), 0.94 – 0.84 (m, 3H), 0.67 – 0.64 (m, 1H).	656.4
I-396	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.49 – 8.39 (m, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 3.79 (m, 4H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 5H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.16 – 1.03 (m, 9H), 0.89 – 0.76 (m, 4H), 0.71 – 0.54 (m, 4H).	659.3
I-397	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.47 – 8.32 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 2H), 4.25 – 3.39 (m, 12H), 3.22 (m, 3H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.83 – 1.56 (m, 8H), 1.39 – 1.25 (m, 1H), 1.19 – 1.02 (m, 12H), 0.92 (s, 1H), 0.85 (s, 1H), 0.67 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 1H).	694.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-398	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.54 – 8.30 (m, 2H), 4.89 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 8.3, 4.4 Гц, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.27 – 3.71 (m, 8H), 3.64 (s, 2H), 3.48 (dt, <i>J</i> = 34.2, 5.7 Гц, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.09 (dd, <i>J</i> = 15.3 Гц, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.04 – 1.70 (m, 8H), 1.60 (s, 1H), 1.32 (ddd, <i>J</i> = 22.3, 8.5, 5.0 Гц, 2H), 1.25 – 1.12 (m, 3H), 1.11 – 1.00 (m, 9H), 0.85 (p, <i>J</i> = 4.2 Гц, 1H), 0.68 (dq, <i>J</i> = 7.1, 3.3 Гц, 1H).	732.3
I-399	20	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 16.6 Гц, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 1H), 4.78 – 3.72 (m, 12H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.24 – 2.84 (m, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.85 – 1.61 (m, 7H), 1.51 – 0.97 (m, 21H), 0.49 – 0.48 (m, 2H), 0.41 – 0.35 (m, 2H).	736.6
I-400	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.26 – 8.17 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 1H), 7.49 – 7.22 (m, 6H), 6.93 (t, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 – 3.75 (m, 11H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 1.46 – 1.27 (m, 2H), 1.19 – 1.10 (m, 5H), 1.06 (s, 2H), 0.78 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Гц, 1H).	544.2
I-401	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.54 – 8.43 (m, 1H), 8.42 – 8.33 (m, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 1H), 4.69 – 4.56 (m, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 3H), 3.88 – 3.62 (m, 4H), 3.54 – 3.40 (m, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 3H), 1.66 – 1.55 (m, 5H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.17 – 1.03 (m, 9H), 0.90 – 0.77 (m, 4H), 0.71 – 0.54 (m, 4H).	586.2
I-402	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.45 – 8.16 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.33 – 4.04 (m, 4H), 4.00 – 3.61 (m, 6H), 3.54 (d, <i>J</i> = 24.3 Гц, 2H), 3.31 (s, 11H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 1.97 (d, 2H), 1.78 – 1.55 (m, 5H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.28 – 1.14 (m, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 11.4 Гц, 4H), 1.06 – 0.99 (m, 7H), 0.93 – 0.82 (m, 3H), 0.67 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 1H).	702.4
I-403	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 18.3, 8.8 Гц, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.34 – 4.12 (m, 2H), 4.10 – 3.82 (m, 4H), 3.79 – 3.49 (m, 4H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.21 (s, 4H), 3.10 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 9.4 Гц, 3H), 1.96 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 13.1 Гц, 2H), 1.45 – 1.27 (m, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 4H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 7H), 0.93 – 0.87 (m, 1H), 0.86 – 0.78 (m, 2H), 0.70 – 0.62 (m, 1H).	677.4
I-404	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 17.8 Гц, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 4H), 4.70 (s, 1H), 4.60 – 4.41 (m, 2H), 4.19 – 4.04 (m, 3H), 3.98 – 3.64 (m, 7H), 3.55 – 3.39 (m,	575.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		2H), 3.17 (s, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 1H), 1.09 – 0.99 (m, 9H), 0.84 (d, <i>J</i> = 4.9 Гц, 1H), 0.69 – 0.57 (m, 1H).	
I-405	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.19 – 7.97 (m, 3H), 7.37 – 7.19 (m, 5H), 4.82 – 4.60 (m, 2H), 4.40 – 3.82 (m, 10H), 3.37 (s, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.17 – 0.99 (m, 7H), 0.80 – 0.73 (m, 1H).	559.4
I-406	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 22.2 Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.11 (dd, <i>J</i> = 20.4, 10.8 Гц, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.37 – 3.16 (m, 5H), 2.88 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.39 (d, <i>J</i> = 34.6 Гц, 4H), 1.07 (t, <i>J</i> = 9.8 Гц, 12H), 0.86 (s, 3H), 0.68 (m, 1H).	694.4
I-407	1A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.50 – 8.47 (m, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 2H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.81 – 4.58 (m, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 4.14 – 3.98 (m, 3H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.71 – 2.66 (m, 3H), 1.43 – 1.32 (m, 1H), 1.21 – 1.11 (m, 4H), 1.10 – 1.07 (m, 2H), 1.05 – 1.01 (m, 1H), 0.80 – 0.73 (m, 1H).	561.5
I-408	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.27-3.77 (m, 10H), 3.73-3.34 (m, 5H), 3.20-3.17 (m, 9H), 3.02-3.00 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 7H), 1.24-1.19 (m, 4H), 1.12-1.04 (m, 9H), 0.87-0.86 (m, 1H), 0.69-0.67 (m, 1H).	702.5
I-409	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.53 – 8.42 (m, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 13.6 Гц, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 10H), 5.38 – 5.33 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.76 (m, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.53 – 3.32 (m, 2H), 2.96 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.12 – 1.01 (m, 9H), 0.84 (m, 1H), 0.63 (s, 1H).	655.4
I-410	32	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.28 – 9.20 (m, 1H), 9.08 – 8.76 (m, 1H), 8.41 – 8.30 (m, 1H), 8.21 – 8.09 (m, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.65 – 4.16 (m, 2H), 4.12 – 3.63 (m, 6H), 3.59 – 3.44 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 1.89 – 1.68 (m, 5H), 1.53 – 1.17 (m, 5H), 1.04 – 0.71 (m, 7H), 0.47 – 0.05 (m, 4H).	512.2
I-411	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H), 9.02 – 8.83 (m, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 1H), 8.27 – 8.13 (m, 1H), 7.78 – 7.63 (m, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 2H), 5.56 – 5.47 (m, 1H), 4.28 – 3.98 (m, 4H), 3.94 –	629.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.62 (m, 4H), 3.57 – 3.39 (m, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.15 – 1.88 (m, 6H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.40 – 1.23 (m, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 5H), 0.91 – 0.76 (m, 2H), 0.71 – 0.57 (m, 1H).	
I-412	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.43 – 8.33 (m, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.26 – 3.60 (m, 11H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 3H), 1.41 – 1.25 (m, 1H), 1.14 – 0.99 (m, 9H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	555.4
I-413	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 14.6 Гц, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 20.4 Гц, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 15.8 Гц, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.32 – 4.13 (m, 2H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 12.3 Гц, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.84 – 3.61 (m, 4H), 3.56 – 3.37 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 3.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 3H), 1.79 (d, <i>J</i> = 12.3 Гц, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 2H), 1.14 – 1.00 (m, 11H), 0.90 – 0.79 (m, 3H), 0.66 (t, 1H).	663.6
I-414	18	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 10.1 Гц, 1H), 7.68 (q, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 4.60 – 4.42 (m, 2H), 4.40 – 4.22 (m, 2H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.12 – 3.84 (m, 4H), 3.42 – 3.30 (m, 4H), 2.69 (d, <i>J</i> = 10.3 Гц, 1H), 1.87 (t, <i>J</i> = 14.8 Гц, 4H), 1.77 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 11.9 Гц, 2H), 1.39 – 1.27 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 13.9 Гц, 4H), 1.13 – 1.00 (m, 4H), 0.77 (d, 1H).	536.4
I-415	31	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (d, <i>J</i> = 18.4 Гц, 2H), 9.01 – 8.91 (m, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 18.6 Гц, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.25 – 4.00 (m, 4H), 3.95 – 3.78 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 1.63 – 1.49 (m, 5H), 1.39 – 1.35 (m, 1H), 1.16 – 1.04 (m, 13H), 0.86 (d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1H), 0.80 – 0.65 (m, 3H).	585.5
I-416	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.57 – 8.45 (m, 1H), 8.41 – 8.34 (m, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.58 – 4.44 (m, 2H), 4.23 – 3.95 (m, 4H), 3.92 – 3.63 (m, 5H), 3.56 – 3.41 (m, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 3H), 2.84 – 2.77 (m, 3H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.13 – 1.01 (m, 9H), 0.87 – 0.81 (m, 1H), 0.68 – 0.61 (m, 1H).	582.4
I-417	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.99 – 8.93 (m, 1H), 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.66 – 4.45 (m, 2H), 4.21 – 3.67 (m, 8H),	543.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3.25 – 3.14 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.36 – 1.27 (m, 1H), 1.24 – 1.16 (m, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 4H), 1.00 – 0.98 (m, 1H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.69 – 0.64 (m, 1H).	
I-418	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.98 – 8.91 (m, 1H), 8.58 – 8.51 (m, 2H), 8.45 – 8.40 (m, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.67 – 4.44 (m, 2H), 4.27 – 4.14 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.82 – 3.64 (m, 3H), 3.28 – 3.12 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 3H), 1.31 – 1.23 (m, 1H), 1.12 – 0.98 (m, 6H), 0.88 – 0.81 (m, 1H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	543.2
I-419	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 – 9.24 (m, 1H), 8.71 – 8.65 (m, 1H), 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 4.91 – 4.89 (m, 1H), 4.28 – 3.65 (m, 11H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 2.10 – 1.77 (m, 9H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 1.13 – 1.00 (m, 6H), 0.87 – 0.85 (m, 1H), 0.70 – 0.67 (m, 1H).	602.5
I-420	18	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (d, <i>J</i> = 4.3 Гц, 1H), 8.40 – 8.28 (m, 1H), 8.03 (dddd, <i>J</i> = 45.9, 31.7, 10.6, 6.9 Гц, 2H), 4.50 – 3.81 (m, 9H), 3.56 – 3.38 (m, 1H), 2.77 (td, <i>J</i> = 11.2, 9.5, 7.0 Гц, 6H), 1.41 (ddd, <i>J</i> = 34.3, 10.8, 6.3 Гц, 1H), 1.21 – 1.07 (m, 6H), 1.07 – 0.99 (m, 1H), 0.93 (dd, <i>J</i> = 23.1, 5.0 Гц, 1H), 0.82 – 0.69 (m, 1H).	526.4
I-421	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.23 – 8.16 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.74 – 7.49 (m, 2H), 7.32 (ddt, <i>J</i> = 19.9, 14.7, 7.0 Гц, 5H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 5.8 Гц, 2H), 4.56 – 3.81 (m, 8H), 3.41 (dtd, <i>J</i> = 17.7, 12.4, 6.3 Гц, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 3H), 2.67 (d, <i>J</i> = 2.5 Гц, 3H), 1.50 – 1.30 (m, 1H), 1.21 – 0.90 (m, 7H), 0.75 (ddd, <i>J</i> = 25.6, 8.2, 4.2 Гц, 1H).	599.4
I-422	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.33 – 9.16 (m, 1H), 8.86 – 8.72 (m, 1H), 8.40 – 8.34 (m, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 2H), 5.38 – 5.33 (m, 1H), 4.26 – 3.96 (m, 5H), 3.71 – 3.66 (m, 6H), 3.49 – 3.42 (m, 5H), 2.61 – 2.57 (m, 3H), 1.36 – 1.22 (m, 1H), 1.15 – 0.99 (m, 7H), 0.91 – 0.80 (m, 2H), 0.71 – 0.59 (m, 1H).	596.5
I-423	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.28 – 9.20 (m, 1H), 8.54 (q, <i>J</i> = 11.2, 10.2 Гц, 1H), 8.41 – 8.27 (m, 1H), 7.66 (dq, <i>J</i> = 15.4, 7.6 Гц, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.92 – 4.81 (m, 1H), 4.31 – 4.08 (m, 2H), 4.07 – 3.91 (m, 4H), 3.90 – 3.69 (m, 3H), 3.67 – 3.49 (m, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 4H), 1.39 – 1.24 (m, 1H), 1.14 – 0.91 (m, 12H), 0.89 – 0.81 (m, 1H),	596.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		0.67 (td, $J = 25.2, 24.2, 16.4$ Гц, 1H).	
I-424	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 1H), 7.86 – 7.70 (m, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.31 – 4.13 (m, 3H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.69 (m, 4H), 3.67 – 3.35 (m, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 7H), 1.13 – 1.07 (m, 3H), 1.06 – 1.01 (m, 6H), 0.90 – 0.81 (m, 1H), 0.72 – 0.62 (m, 1H).	663.6
I-425	18	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 1H), 4.54 – 3.79 (m, 8H), 3.43 (m, 1H), 2.78 (m, 3H), 2.55 – 2.40 (m, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 3H), 1.39 (m, 6H), 1.21 – 0.99 (m, 7H), 0.81 – 0.72 (m, 1H).	583.4
I-426	18	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.39 – 8.34 (m, 1H), 6.79 – 6.70 (m, 1H), 4.59 – 3.83 (m, 9H), 3.50 – 3.35 (m, 1H), 2.81 – 2.78 (m, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 5H), 1.21 – 1.03 (m, 7H), 0.77 (s, 1H).	583.5
I-427	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.27 – 9.21 (m, 1H), 8.83 – 8.67 (m, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 6.74 – 6.62 (m, 1H), 6.32 – 6.19 (m, 1H), 5.37 – 5.24 (m, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 4H), 4.28 – 4.15 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 6H), 4.03 – 3.41 (m, 6H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 1.38 – 1.24 (m, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 5H), 0.92 – 0.76 (m, 2H), 0.72 – 0.58 (m, 1H).	608.3
I-428	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.26 – 9.23 (m, 1H), 8.41 – 8.34 (m, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 1H), 4.22 – 3.99 (m, 7H), 3.89 – 3.77 (m, 5H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.35 – 1.17 (m, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 9H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	617.4
I-429	18	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.16 (s, 1H), 8.42 – 8.31 (m, 1H), 4.54 – 4.12 (m, 4H), 4.10 – 3.84 (m, 4H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.89 – 1.52 (m, 5H), 1.51 – 1.25 (m, 5H), 1.21 – 1.02 (m, 7H), 0.78 (s, 1H).	584.4
I-430	18	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Гц, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.72 (t, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.30 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Гц, 1H), 5.43 – 5.36 (m, 1H), 4.56 – 3.82 (m, 13H), 3.61 – 3.41 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 6.4, 3.4$ Гц, 3H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.38 (dd, $J =$	674.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		13.2, 7.2 Гц, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 3H), 1.11 – 1.05 (m, 2H), 0.97 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 0.81 – 0.67 (m, 1H).	
I-431	32	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 13.8 Гц, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 1H), 4.75 – 4.23 (m, 4H), 4.18 – 3.83 (m, 7H), 3.73 (s, 1H), 3.51 – 3.33 (m, 4H), 3.28 – 3.10 (m, 4H), 2.91 (s, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 1.93 (d, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 5H), 1.45 (s, 1H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 1.22 (d, <i>J</i> = 12.3 Гц, 2H), 1.16 (t, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 8H), 0.99 – 0.93 (m, 1H), 0.47 (t, 2H), 0.37 (s, 2H).	702.6
I-432	18	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H), 6.75 – 6.58 (m, 2H), 5.50 – 5.28 (m, 1H), 4.56 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 3H), 4.02 – 3.86 (m, 3H), 3.64 – 3.35 (m, 6H), 2.74 (d, <i>J</i> = 6.3 Гц, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 6H), 1.32 (d, <i>J</i> = 17.3 Гц, 2H), 1.20 (s, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.3 Гц, 2H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 0.98 (s, 1H), 0.81 – 0.66 (m, 1H).	594.4
I-433	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 28.1 Гц, 4H), 4.90 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.07 (s, 5H), 3.80 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.37 (d, <i>J</i> = 25.1 Гц, 3H), 1.20 (s, 4H), 1.12 (s, 1H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 4H), 0.93 (s, 1H), 0.89 (s, 1H), 0.86 (s, 1H), 0.68 (s, 1H).	687.4
I-434	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.48 – 8.31 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.35 – 4.07 (m, 4H), 4.02 – 3.73 (m, 5H), 3.70 – 3.49 (m, 3H), 3.48 – 3.36 (m, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 5H), 3.04 – 2.78 (m, 1H), 1.83 – 1.54 (m, 11H), 1.48 – 1.16 (m, 5H), 1.13 – 1.02 (m, 11H), 0.98 – 0.82 (m, 3H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	729.4
I-435	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.43 – 8.32 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.31 – 4.02 (m, 7H), 3.90 – 3.73 (m, 4H), 3.62 (d, <i>J</i> = 24.8 Гц, 3H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 7H), 1.99 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 4H), 1.48 – 1.37 (m, 4H), 1.26 – 1.18 (m, 2H), 1.11 – 1.00 (m, 12H), 0.90 – 0.82 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	756.5
I-436	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 18.8 Гц, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 26.5 Гц, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 5.07 – 4.97 (m, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.31 – 4.08 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.69 – 3.40 (m, 5H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 4H), 1.41 – 1.31 (m, 1H), 1.23 – 1.14 (m, 1H), 1.13 – 1.09 (m, 4H), 1.07 – 1.04	580.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		(m, 4H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.90 – 0.73 (m, 2H), 0.72 – 0.57 (m, 1H).	
I-437	32	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.51 (1H, s), 7.60 – 7.73 (1H, m), 7.16 (2H, m), 5.03 (1H, d, J=5.6 Гц), 4.87 (1H, d, J=6.6 Гц), 3.88 – 4.27 (5H, m), 3.62 – 3.71 (2H, m), 3.75 (1H, s), 3.40 – 3.48 (3H, m), 2.97 (2H, m), 2.62 (3H, d, J=2.8 Гц), 2.30 – 2.36 (2H, m), 2.23 (1H, s), 1.72 (5H, m), 1.34 (1H, s), 1.10 (4H, s), 1.04 (5H, d, J=9.0 Гц), 0.94 (1H, s), 0.86 (1H, s), 0.80 (1H, s), 0.56 – 0.72 (1H, m).	624.4
I-438	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.48 – 8.10 (m, 3H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.40 – 7.03 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.99 – 4.86 (m, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 1H), 4.25 – 3.48 (m, 12H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.96 – 2.70 (m, 2H), 2.07 – 1.85 (m, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 5H), 1.52 – 1.27 (m, 4H), 1.19 – 1.03 (m, 12H), 0.92 – 0.79 (m, 3H), 0.71 – 0.65 (m, 1H).	767.5
I-439	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.44 – 8.32 (m, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 6.25 – 6.19 (m, 1H), 5.37 – 5.33 (m, 2H), 4.99 – 4.89 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.22 – 3.48 (m, 12H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.88 – 1.54 (m, 8H), 1.48 – 1.28 (m, 2H), 1.14 – 1.01 (m, 11H), 0.92 – 0.79 (m, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	767.6
I-440	18 + step 7 of 15	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (d, J = 14.4 Гц, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 2H), 4.78 – 4.43 (m, 3H), 4.42 – 4.29 (m, 2H), 4.27 – 3.97 (m, 5H), 3.95 – 3.75 (m, 4H), 3.51 – 3.33 (m, 5H), 2.90 – 2.76 (m, 1H), 2.31 – 1.95 (m, 3H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.48 – 1.10 (m, 13H), 1.08 – 1.02 (m, 1H), 0.83 – 0.76 (m, 1H).	696.4
I-441	18	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 6.61 – 6.14 (m, 1H), 4.40 – 3.85 (m, 13H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.49 – 3.34 (m, 4H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.46 – 1.28 (m, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 9H), 1.09 – 1.00 (m, 1H), 0.83 – 0.75 (m, 1H).	599.3
I-442	18 + step 7 of 15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.56 – 8.31 (m, 2H), 7.93 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.26 – 3.90 (m, 7H), 3.83 – 3.78 (m, 3H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.37 – 3.06 (m, 7H), 2.69 (d, J = 13.6 Гц, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.55 (d, J = 13.4 Гц, 4H), 1.39 – 1.26 (m, 1H), 1.21 – 0.99 (m, 12H), 0.86 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 0.73 – 0.64 (m, 1H).	707.5
I-443	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.36 (d, J = 13.0	767.6

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		Гц, 2H), 7.82 (d, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 5H), 6.02 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.11 – 3.81 (m, 5H), 3.77 – 3.43 (m, 5H), 3.17 (d, $J = 8.6$ Гц, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 4H), 1.15 – 1.04 (m, 11H), 0.86 (s, 3H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	
I-444	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, $J = 12.8$ Гц, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.20 – 3.49 (m, 13H), 4.05 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 2.74 (s, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.52 (d, $J = 12.2$ Гц, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.24 – 1.02 (m, 12H), 0.86 (s, 3H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	807.7
I-445	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (d, $J = 18.5$ Гц, 2H), 7.87 – 7.54 (m, 3H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.26 – 3.38 (m, 12H), 3.30 – 3.12 (m, 3H), 2.87 – 2.72 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 6H), 1.51 – 1.24 (m, 3H), 1.18 – 1.02 (m, 12H), 0.85 (s, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	784.5
I-446	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, $J = 13.7$ Гц, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 13.9$ Гц, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 5H), 6.87 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.37 – 3.57 (m, 12H), 3.17 (s, 2H), 2.97 – 2.77 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.73 – 1.20 (m, 10H), 1.19 – 1.02 (m, 12H), 0.86 (s, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	767.6
I-447	34	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.29 – 9.23 (m, 1H), 8.57 – 8.47 (m, 1H), 8.44 – 8.30 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 3.36 (m, 12H), 3.28 – 3.08 (m, 7H), 3.06 – 2.74 (m, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 8H), 1.52 – 1.32 (m, 2H), 1.30 – 1.00 (m, 16H), 0.92 – 0.79 (m, 2H).	696.5
I-448	32	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.38 (d, $J = 3.4$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 5.73 – 5.55 (m, 2H), 4.54 (d, $J = 22.0$ Гц, 1H), 4.39 – 3.98 (m, 5H), 3.85 (d, $J = 32.2$ Гц, 3H), 3.53 – 3.40 (m, 4H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 9.6$ Гц, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.34 – 0.91 (m, 18H), 0.41 (dd, $J = 38.4, 6.8$ Гц, 4H).	601.4
I-449	2A	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.87 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 15.2$ Гц, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 5H), 5.38 (d, $J = 2.6$ Гц, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 – 3.71 (m, 11H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (q, $J = 5.4, 5.0$ Гц, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 1.74 (m, 6H), 1.51 (dt, $J = 8.0, 3.6$ Гц, 1H), 1.39 – 1.12 (m, 13H), 1.04 (t, $J =$	769.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		4.6 Гц, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.81 – 0.76 (m, 1H).	
I-450	32	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 2.6 Гц, 1H), 7.81 – 7.62 (m, 2H), 4.42 – 4.25 (m, 3H), 4.23 – 4.04 (m, 3H), 4.04 – 3.82 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.67 – 3.42 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 1.99 (d, <i>J</i> = 13.6 Гц, 1H), 1.90 – 1.62 (m, 5H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 3H), 1.21 – 1.14 (m, 7H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 1.06 (dt, <i>J</i> = 12.0, 5.6 Гц, 3H), 0.83 – 0.77 (m, 1H).	587.45
I-451	33	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.70 – 4.32 (m, 4H), 4.26 – 3.99 (m, 3H), 3.88 – 3.65 (m, 6H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 3.25 (s, 5H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.36 – 2.32 (m, 3H), 1.86 – 1.63 (m, 4H), 1.57 – 1.27 (m, 9H), 1.11 – 0.98 (m, 9H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.63 (m, 1H).	714.5
I-452	33	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 12.3 Гц, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 1H), 4.45 – 4.21 (m, 3H), 4.19 – 4.03 (m, 3H), 4.00 – 3.82 (m, 3H), 3.71 (d, 4H), 3.63 – 3.53 (m, 4H), 3.23 – 3.01 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.67 (t, <i>J</i> = 12.3 Гц, 4H), 1.49 (d, 2H), 1.45 – 1.41 (m, 2H), 1.32 (d, <i>J</i> = 19.2 Гц, 3H), 1.16 (dd, <i>J</i> = 18.1, 9.1 Гц, 10H), 1.02 (d, 4H), 0.98 (s, 2H), 0.82 – 0.75 (m, 1H).	684.4
I-453	33	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 5.65 – 5.48 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.16 (m, 10H), 3.79 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 27.6 Гц, 6H), 1.52 (d, <i>J</i> = 11.4 Гц, 4H), 1.39 (m, 5H), 1.10 – 1.08 (m, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 4H), 0.86 (m, 1H), 0.68 (m, 1H).	698.4
I-454	33	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.43 – 3.82 (m, 10H), 3.72 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.27 – 3.13 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.96 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.57 – 1.36 (m, 5H), 1.21 – 1.10 (m, 9H), 1.05 (s, 1H), 0.79 (m, 1H).	724.4
I-455	33	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.40 – 8.24 (m, 1H), 4.90 – 4.82 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.24 – 3.99 (m, 3H), 3.95 – 3.71 (m, 6H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 3H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.63 – 2.60 (m, 3H), 2.36 – 2.32 (m, 3H), 2.02 – 1.76 (m, 5H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 6H), 1.44 – 1.25 (m, 4H), 1.05 – 0.99 (m, 6H), 0.88 – 0.81 (m, 1H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	768.3
I-456	33	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.35 – 8.22 (m,	752.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		1H), 5.65 – 5.48 (m, 2H), 4.95 – 4.80 (m, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 4.31 – 3.96 (m, 4H), 3.89 – 3.38 (m, 8H), 3.24 – 3.09 (m, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.97 – 1.70 (m, 6H), 1.66 – 1.14 (m, 6H), 1.14 – 0.91 (m, 10H), 0.89 – 0.81 (m, 1H), 0.72 – 0.62 (m, 1H).	
I-457	33	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.39 – 8.36 (m, 2H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 2H), 4.40 – 3.89 (m, 9H), 3.73 – 3.35 (m, 7H), 3.24 – 3.23 (m, 1H), 3.04 – 3.02 (m, 1H), 1.98 – 1.97 (m, 4H), 1.81 – 1.63 (m, 5H), 1.50 – 1.29 (m, 4H), 1.20 – 1.11 (m, 9H), 1.09 – 1.05 (m, 1H), 0.80 – 0.79 (m, 1H).	740.5
I-458	33	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.19 – 3.47 (m, 17H), 3.13 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 2.99 (t, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 4H), 1.38 – 1.20 (m, 6H), 1.16 – 0.99 (m, 10H), 0.86 (s, 1H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.8, 4.0 Гц, 1H), 0.32 (s, 4H).	682.3
I-459	32	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 15.0 Гц, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.63 – 4.49 (m, 4H), 4.16 – 3.99 (m, 4H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 5H), 3.50 – 3.47 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 3.17 – 2.86 (m, 2H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 5H), 1.55 – 1.45 (m, 3H), 1.37 – 1.33 (m, 1H), 1.31 – 1.29 (m, 1H), 1.18 – 1.10 (m, 4H), 1.06 – 1.03 (m, 3H), 1.02 – 1.01 (m, 2H), 0.53 – 0.42 (m, 2H), 0.41 – 0.33 (m, 2H).	717.4
I-460	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.43 – 8.26 (m, 2H), 5.57 (q, <i>J</i> = 11.0 Гц, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 29.0 Гц, 1H), 4.35 – 4.02 (m, 5H), 3.96 (m, 3H), 3.80 (d, <i>J</i> = 10.0 Гц, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> = 33.0 Гц, 3H), 3.27 – 2.63 (m, 5H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.43 – 1.23 (m, 5H), 1.13 – 0.97 (m, 9H), 0.86 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H).	754.3
I-461	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.51 – 8.27 (m, 2H), 5.57 (q, <i>J</i> = 11.2 Гц, 1H), 4.96 – 4.78 (m, 1H), 4.30 – 3.52 (m, 16H), 3.25 – 2.80 (m, 4H), 1.96 – 1.61 (m, 7H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.42 – 1.24 (m, 5H), 1.12 – 1.00 (m, 10H), 0.86 (s, 1H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	736.4
I-462	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.46 – 8.27 (m, 2H), 7.88 – 7.71 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 3H), 4.20 – 4.02 (m, 3H), 3.99 – 3.72 (m, 5H), 3.69 – 3.48 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 12.6, 4.4 Гц, 3H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.62 – 1.49 (m, 3H), 1.45 – 1.35 (m,	588.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		3H), 1.26 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 1.17 – 1.10 (m, 3H), 1.07 (d, J = 3.3 Гц, 5H), 1.04 – 0.96 (m, 1H), 0.91 – 0.86 (m, 1H), 0.75 – 0.66 (m, 1H).	
I-463	18	¹ H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 9.26 (1H, s), 8.33 – 8.42 (1H, m), 8.01 – 8.12 (1H, m), 7.69 – 7.82 (1H, m), 3.67 – 4.27 (10H, m), 3.50 – 3.62 (1H, m), 3.43 (1H, t, J=3.2 Гц), 2.54 – 2.61 (3H, m), 2.03 (1H, d, J=12.4 Гц), 1.93 (1H, d, J=11.8 Гц), 1.85 (2H, d, J=7.2 Гц), 1.75 (3H, d, J=10.0 Гц), 1.62 (5H, m), 1.27 – 1.40 (3H, m), 1.02 – 1.12 (9H, m), 0.85 (1H, t, J=5.0 Гц), 0.63 – 0.70 (1H, m)	612.4
I-464	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 4H), 3.94-3.69 (m, 6H), 3.56-3.49 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.59-1.29 (m, 11H), 1.12-1.03 (m, 9H), 0.87-0.86 (m, 1H), 0.68-0.66 (m, 1H).	586.4
I-465	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.28 – 9.23 (m, 1H), 8.42 – 8.33 (m, 1H), 8.31 – 8.18 (m, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 1H), 4.29 – 3.66 (m, 11H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 3.19 – 2.98 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 1.33 – 1.18 (m, 4H), 1.12 – 1.01 (m, 10H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.71 – 0.62 (m, 1H), 0.60 – 0.51 (m, 1H).	586.4
I-466	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.22 – 3.71 (m, 10H), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 3.23 – 3.11 (m, 7H), 1.83 – 1.53 (m, 11H), 1.14 – 0.95 (m, 17H), 0.87 (s, 2H), 0.67 (s, 1H).	686.4
I-467	18	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, J = 13.8Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.46 – 3.79 (m, 12H), 3.48 (s, 1H), 3.27 – 2.58 (m, 6H), 1.71 (m, 8H), 1.39 (s, 3H), 1.20 – 0.95 (m, 19H), 0.78 (s, 1H).	686.4
I-468	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 1H), 4.74 – 3.36 (m, 18H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.02 – 1.57 (m, 11H), 1.39 – 1.26 (m, 1H), 1.19 – 1.01 (m, 11H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.71 – 0.64 (m, 1H).	692.3
I-469	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.63 – 8.43 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.37 – 3.93 (m, 7H), 3.90 – 3.56 (m, 7H), 3.49 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.72 (t, J = 36.8 Гц, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.07 (m, 10H), 0.86 (s, 1H), 0.68 (s, 1H).	692.3
I-470	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.70 – 8.56 (m, 1H), 8.47 -8.35 (m, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 4.83 – 4.55 (m, 3H), 4.48 –	718.4

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		4.27 (m, 2H), 4.24 – 3.96 (m, 4H), 3.92 – 3.65 (m, 5H), 3.58 – 3.40 (m, 5H), 1.88 – 1.61 (m, 4H), 1.28 – 1.12 (m, 4H), 1.08 – 0.96 (m, 6H), 0.88 – 0.82 (m, 1H), 0.68 – 0.57 (m, 1H).	
I-471	32	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 5.70 – 5.56 (m, 1H), 4.76 – 4.35 (m, 2H), 4.24 – 3.69 (m, 9H), 3.54 – 3.38 (m, 3H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.48 (m, 5H), 1.34 – 0.85 (m, 17H), 0.50 – 0.31 (m, 4H).	685.3
I-472	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.40 – 8.20 (m, 2H), 7.82 (d, J = 17.8 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 22.6 Гц, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (dd, J = 8.8, 3.4 Гц, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 3.85 (m, 3H), 3.78 – 3.59 (m, 4H), 3.56 – 3.40 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 1.67 (dd, J = 25.2, 13.2 Гц, 5H), 1.49 – 1.25 (m, 2H), 1.21 (d, J = 18.6 Гц, 4H), 1.09 – 1.01 (m, 14H), 0.84 (d, J = 12.4 Гц, 3H), 0.69 – 0.64 (m, 1H).	733.3
I-473	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.30 (dd, J = 40.8, 17.2 Гц, 2H), 7.82 (d, J = 18.2 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 23.6 Гц, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.26 – 3.80 (m, 8H), 3.78 – 3.57 (m, 5H), 3.24 – 3.08 (m, 3H), 1.68 (m, 5H), 1.35 (m, 1H), 1.17 (d, J = 13.6 Гц, 7H), 1.09 – 1.01 (m, 15H), 0.85 (s, 3H), 0.67 (m, 1H).	761.5
I-474	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.36 (d, J = 14.8 Гц, 1H), 8.30 – 8.18 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (d, J = 22.6 Гц, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 4.24 – 4.04 (m, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.83 – 3.59 (m, 5H), 3.58 – 3.37 (m, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 5H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.38 – 1.34 (m, 1H), 1.30 – 1.11 (m, 6H), 1.08 – 0.99 (m, 8H), 0.89 – 0.79 (m, 6H), 0.66 (d, J = 7.2 Гц, 1H).	731.4
I-475	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.40 – 8.33 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 3H), 3.74 (dd, J = 20.8, 13.2 Гц, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 5H), 3.28 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.07 – 3.01 (m, 1H), 1.65 (d, J = 12.4 Гц, 5H), 1.39 (d, J = 29.8 Гц, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 4H), 1.06 (m, 8H), 0.85 (m, 3H), 0.67 (m, 1H).	648.3
I-476	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, Chloroform-d) δ 7.96 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 7.84 (s, 1H), 7.34 (q, J = 7.0 Гц, 7H), 6.56 (d, J = 26.2 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.64 (d, J = 9.2 Гц, 3H), 4.19 – 3.89 (m, 9H), 3.16 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.6 Гц, 3H), 1.19 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 1.12 (dd, J = 6.6, 3.0 Гц, 10H), 0.75 (d, J = 7.0 Гц, 1H).	685.3

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-477	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.82 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.99 – 3.83 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.32 (d, J = 23.6 Гц, 1H), 1.19 – 1.10 (m, 4H), 1.09 – 1.02 (m, 8H), 0.84 (d, J = 10.2 Гц, 3H), 0.69 – 0.63 (m, 1H).	634.3
I-478	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7.92 (d, J = 8.16 Гц, 1H), 8.21 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 7.43-7.20 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.43-3.81 (m, 10H), 3.50-3.32 (m, 5H), 3.19 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 2.47-2.44 (m, 2H), 1.74 (t, J = 13.2 Гц, 5H), 1.43 (d, J = 9.6 Гц, 9H), 1.30-1.22 (m, J = 24.0, 6.8 Гц, 5H), 1.15 (d, J = 8.0 Гц, 6H), 1.11 (s, 2H), 1.06-1.01 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 1H)	761.5
I-479			
I-480			
I-481			
I-482	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.46 – 8.30 (m, 2H), 7.82 (d, J = 16.2 Гц, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.97 – 4.82 (m, 1H), 4.44 – 3.53 (m, 14H), 3.33 – 2.69 (m, 5H), 2.01 – 1.82 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 7H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.23 – 0.97 (m, 16H), 0.92 – 0.77 (m, 3H), 0.70 – 0.63 (m, 1H).	773.4
I-483	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12.30 (s, 1H), 8.45 – 8.31 (m, 2H), 7.82 (d, J = 14.8 Гц, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.56 – 3.36 (m, 12H), 3.27 – 3.08 (m, 2H), 3.05 – 2.59 (m, 2H), 2.41 – 2.14 (m, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.53 (m, 7H), 1.49 – 1.27 (m, 3H), 1.24 – 0.99 (m, 12H), 0.91 – 0.79 (m, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 1H).	745.3
I-484	16A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.48 – 8.25 (m, 2H), 7.82 (d, J = 16.4 Гц, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 5H), 5.35 (d, J = 3.4 Гц, 2H), 5.07 – 4.78 (m, 1H), 4.27 – 3.81 (m, 9H), 3.79 – 3.44 (m, 6H), 3.25 – 3.14 (m, 3H), 3.06 – 2.83 (m, 2H), 2.00 – 1.80 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 7H), 1.47 – 1.28 (m, 3H), 1.19 – 0.98 (m, 15H), 0.92 – 0.76 (m, 3H), 0.70 – 0.62 (m, 1H).	773.4
I-485			
I-486			
I-487			
I-488			
I-489			
I-490			
I-491			
I-492			

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
I-493	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 1H), 8.84 – 8.67 (m, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.18 – 3.96 (m, 4H), 3.81 – 3.52 (m, 8H), 2.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 4H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 5H), 0.86 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 0.80 (m, 1H), 0.70 – 0.60 (m, 1H).	606.5
I-494	18	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 28.1 Гц, 4H), 4.90 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.07 (s, 5H), 3.80 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.37 (d, <i>J</i> = 25.1 Гц, 3H), 1.20 (s, 4H), 1.12 (s, 1H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 4H), 0.93 (s, 1H), 0.89 (s, 1H), 0.86 (s, 1H), 0.68 (s, 1H).	612.3
I-495	18	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 9.19 – 9.09 (m, 1H), 8.40 – 8.26 (m, 1H), 7.70 – 7.56 (m, 1H), 7.24 – 7.05 (m, 2H), 5.17 – 4.98 (m, 1H), 4.59 – 3.64 (m, 10H), 3.52 – 3.35 (m, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.04 – 1.69 (m, 9H), 1.66 – 1.21 (m, 7H), 1.21 – 0.91 (m, 6H), 0.90 – 0.64 (m, 2H).	606.4
I-496	18	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.19 – 9.09 (m, 1H), 8.40 – 8.28 (m, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 1H), 7.22 – 7.05 (m, 2H), 5.18 – 4.97 (m, 1H), 4.63 – 3.73 (m, 10H), 3.72 – 3.32 (m, 6H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 4H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.64 – 1.24 (m, 6H), 1.23 – 0.64 (m, 8H).	622.4
I-497	18	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9.29 – 9.10 (m, 1H), 8.41 – 8.26 (m, 1H), 7.79 – 7.60 (m, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 2H), 5.19 – 4.96 (m, 1H), 4.56 – 4.09 (m, 5H), 4.09 – 3.91 (m, 5H), 3.90 – 3.50 (m, 5H), 3.49 – 3.33 (m, 1H), 3.16 – 2.68 (m, 1H), 2.03 – 1.42 (m, 9H), 1.22 – 0.96 (m, 6H), 0.93 – 0.67 (m, 2H).	608.4
I-498	35	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 10H), 5.35 (d, <i>J</i> = 11.3 Гц, 2H), 4.70 – 3.58 (m, 13H), 2.72 (t, <i>J</i> = 2.8 Гц, 3H), 1.49 – 1.25 (m, 6H), 1.22 – 1.15 (m, 4H), 1.10 – 1.02 (m, 3H), 0.78 – 0.73 (m, 1H).	655.5
I-499A	35	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.25 – 8.18 (m, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.62 – 3.59 (m, 10H), 2.75 – 2.74 (m, 3H), 1.69 – 1.66 (m, 5H), 1.50 – 1.39 (m, 5H), 1.24 – 1.00 (m, 14H), 0.94 – 0.70 (m, 4H).	661.5
I-499B	35	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.30 – 8.22 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 4.70 – 3.61 (m, 10H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 5H), 1.51 – 1.33 (m, 6H), 1.24 – 1.07 (m, 12H), 1.04 – 1.00 (m, 1H), 0.97	661.5

Номер соединения	Способ	¹ H ЯМР	ЖХМС
		- 0.84 (m, 3H), 0.79 – 0.72 (m, 1H).	
I-500	35	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.29 – 8.17 (m, 1H), 8.01 – 7.84 (m, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 10H), 5.38 (s, 2H), 4.65 – 3.78 (m, 13H), 2.77 – 2.70 (m, 3H), 1.46 – 1.31 (m, 1H), 1.22 – 0.99 (m, 10H), 0.79 – 0.67 (m, 1H).	659.4
I-501	35	¹ HЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.34 – 8.15 (m, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 5.38 – 3.78 (m, 13H), 3.36 – 3.18 (m, 2H), 2.80 – 2.73 (m, 3H), 1.70 – 1.46 (m, 7H), 1.23 – 1.04 (m, 12H), 0.94 – 0.77 (m, 4H)	665.5

Пример А1: Калиперный анализ CDK2/Циклин E1

[00490] Ингибирование активности CDK2/Циклин E1 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа сдвига подвижности Caliper LabChip® EZ Reader. В этом анализе CDK2/Циклин E1 (Eurofins, 14-475) катализировал фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-QSPKKG-CONH₂ (PerkinElmer, FL Peptide 18), что индуцировало разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как % активности и значения IC₅₀) CDK2/Циклин E1. Реакционные смеси содержали 50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 2 mM DTT, 0,01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 2,5 нМ CDK2/Циклин E1, 100 мкМ АТФ, и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

[00491] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 3,25 нМ CDK2/Циклин E1 и 130 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 2,5 нМ CDK2/Циклин E1, 100 мкМ АТФ, и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали через 100 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip® EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

[00492] Результаты калиперного анализа представлены в Таблице 3 ниже. Соединения с IC_{50} менее или равным 0,01 мкМ обозначены как «А». Соединения с IC_{50} более 0,01 мкМ и менее или равным 0,1 мкМ обозначены как «В». Соединения с IC_{50} более 0,1 мкМ и менее или равным 1,0 мкМ обозначены как «С». Соединения с IC_{50} более 1,0 мкМ и менее или равным 10,0 мкМ обозначены как «D». Соединения с IC_{50} более 10,0 мкМ обозначены как «Е».

Пример А2: Анализ пролиферации клеток BrdU

[00493] Анализ BrdU использовали в качестве меры пролиферации, основанной на процессе репликации ДНК пролиферирующих клеток. BrdU, аналог пиримидина, добавляют в культуру клеток, и он включается в ДНК пролиферирующих клеток. Присутствие аналога BrdU затем измеряли с помощью колориметрического ELISA. После фиксации и пермеабилзации клеток добавляют антитела, конъюгированные с пероксидазой, распознающие BrdU, и оставляют их инкубироваться с последующей тщательной промывкой для удаления несвязавшихся антител. Чтобы количественно оценить количество связанного антитела, добавляют субстрат пероксидазы, который дает цвет, который можно измерить при 450 нм.

[00494] В день -1 клетки Kuramochi (Sekisui XenoTech JCRB0098) высевали по 2000 клеток на лунку в колонки 2-12 96-луночного планшета (Corning, CLS3596) в 150 мкл среды и оставляли прикрепляться на ночь при 37 градусах с 5 % CO_2 .

[00495] В день 0 исходный планшет готовили путем добавления 10 мМ соединений и проведения 3-кратных серийных разведений для 10-точечной реакции на дозу каждого соединения. С помощью многоканальной пипетки 2 мкл содержимого исходного планшета вносили в промежуточный планшет с 500 мкл среды RPMI 1640, добавки GlutaMAX (Life Technologies, 61870127) в каждую лунку планшета Nunc 96 DeepWell™, необработанного планшета 96 DeepWell, 2 мл/лунку, стерильной, натуральной, 60/cs (Sigma Z717274) и тщательно перемешивали. По 50 мкл из каждой лунки этого планшета промежуточного соединения добавляли в 4 лунки 96-луночного планшета с предварительно посеянными клетками Kuramochi.

[00496] На 4-й день планшеты обрабатывали с использованием анализа пролиферации клеток BrdU ELISA в соответствии с инструкциями производителя (Roche, 11647229001). Вкратце, BrdU разбавляли 1:100 в Gibco®,

Opti-MEM® и добавляли 20 мкл/лунку, встряхивали в течение 10 минут при 350 об./мин., а затем возвращали в инкубатор на 1 час. После инкубации среду выбрасывали, а клетки фиксировали добавлением 200 мкл раствора Fix/Denature. Антитело против пероксидазы BrdU разбавляли 1:1000 в OptiMEM, добавляли по 100 мкл/лунку и инкубировали при встряхивании (350 об./мин.) в течение одного час. Для удаления несвязавшихся антител было проведено три промывки посредством PBS с последующим добавлением 100 мкл раствора субстрата в каждую лунку. Затем добавляли 25 мкл на лунку 1М раствора серной кислоты, чтобы остановить реакцию, и планшеты считывали с помощью спектрофотометра Envision (Perkin Elmer), настроенного на считывание поглощения при длине волны 450 нм. Значения фонового поглощения в пустых лунках вычитали из всех образцов и затем нормализовали по лункам, обработанным ДМСО.

[00497] Результаты анализа пролиферации клеток BrdU представлены в таблице 3 ниже. Соединения с IC₅₀ менее или равным 0,5 мкМ обозначены как «А». Соединения с IC₅₀ более 5,0 мкМ и менее или равным 5,0 мкМ обозначены как «В». Соединения с IC₅₀ более 5,0 мкМ и менее или равным 10,0 мкМ обозначены как «С». Соединения с IC₅₀ более 10,0 мкМ обозначены как «D».

Пример А3: Анализ ингибирования киназы HotSpot™

[00498] Ингибирование активности CDK2/CCNE1 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа HotSpot™ (принадлежит Reaction Biology Corporation). В анализе CDK2/Циклин E1 (Signalchem C29-18G) катализирует перенос радиоактивного фосфата на аминокислотные остатки гистона H1 (Sigma, H5505), которые обнаруживаются радиометрически. После вычета фона, полученного в результате контрольных реакций, содержащих неактивный фермент, данные активности киназы выражают как процент оставшейся активности киназы в тестируемых образцах по сравнению с реакциями без присутствия ингибитора. Реакции содержали 20 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT, 0,02 % Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ Na₃VO₄, 1 % ДМСО, 1,5 нМ CDK2/Циклин E1, 10 мкМ АТФ и 20 мкМ гистона H1.

[00499] CDK2/Циклин E1 и гистон H1 смешивали в реакционном буфере. К этой смеси методом акустического переноса добавляли титрованные дозы ингибиторов в 100 % ДМСО. Смеси соединений инкубировали в течение 20

минут, затем инициировали киназные реакции добавлением смеси АТФ и ^{33}P АТФ для конечных концентраций 10 мкМ общего АТФ, 20 мкМ гистона H1 и 1,5 нМ CDK2/Циклин E1. Реакции осуществляли в течение 120 минут, затем наносили на ионообменную фильтровальную бумагу P81 и тщательно промывали 0,75 % фосфорной кислотой. Полученные значения радиоактивности нормализовали по процентной активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли к уравнению с четырьмя параметрами для определения IC_{50} для каждого соединения.

[00500] Результаты анализа HotSpotTM представлены в Таблице 3 ниже. Соединения с IC_{50} менее или равным 1,0 мкМ обозначены как «А». Соединения с IC_{50} более 1,0 мкМ и менее или равным 10 мкМ обозначены как «В». Соединения с IC_{50} более 10 мкМ и менее или равным 100 мкМ обозначены как «С». Соединения с IC_{50} более 100 мкМ обозначены как «D».

Пример А4: Анализ пролиферации клеток IncuCyte®

[00501] Анализ IncuCyte® использовали для измерения влияния раскрытых соединений на пролиферацию клеток. Изображения клеток, полученные флуоресцентной микроскопией, получали сразу после обработки соединением и через 72 часа. Программное обеспечение для анализа изображений использовали для получения количества клеток в зависимости от концентрации соединения. Клетки Kuramochi, меченные посредством mApple-H2B, высевали на 384-луночные планшеты, готовые для анализа. Планшеты помещали в IncuCyte® (Sartorius) и сканировали через 0 и 72 часа. Программное обеспечение IncuCyte® использовали для подсчета количества флуоресцентных ядер в каждой лунке. Кратное изменение числа клеток от 0 до 72 часов в лунках, обработанных увеличивающимися концентрациями соединений (10 пунктов, логарифмическое разведение 1/2, максимальная концентрация 20 мкМ), нормализовали по контрольным лункам с ДМСО. Нормализованное количество клеток согласовывали с кривыми «доза-эффект» и рассчитывали GI50.

[00502] Результаты анализа пролиферации клеток IncuCyte® представлены в Таблице 3 ниже. Соединения с IC_{50} менее или равным 0,5 мкМ обозначены как «А». Соединения с IC_{50} более 0,5 мкМ и менее или равным 5,0 мкМ обозначены как «В». Соединения с IC_{50} более 5,0 мкМ и менее или равным 20,0 мкМ обозначены как «С». Соединения с IC_{50} более 20,0 мкМ обозначены как «D».

Таблица 3. Результаты анализа

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-1			B	
I-2			C	
I-3A	C		A	
I-3B	E		B	D
I-4A			C	
I-4B			D	
I-5A			A	
I-5B			B	
I-6			D	
I-7		D	A	
I-8A	D		B	
I-8B	D		C	
I-9	C	D		
I-10	C		A	
I-11	C		A	
I-12		B	A	
I-13	C		A	
I-14	D		B	
I-15	C	D		
I-16A	E	D		
I-16B	E	D		
I-17A		D		
I-17B	E	D		
I-18	D			D
I-19A	C	D		
I-19B	E	D		
I-20	B	D		
I-21	B	D		
I-22	B	B		
I-23A	D	D		
I-23B	E	D		
I-24A	C	D		
I-24B	E	D		
I-25A	E	D		
I-25B	E	D		
I-26A	D	D		
I-26B	E	D		
I-27A	D	D		
I-27B	E	D		
I-28	C	D		
I-29	C	D		
I-30	B	D		
I-31	C	D		
I-32	B	D		
I-33A	C	D		
I-33B	E	D		
I-34A	E	D		

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-34B	E	D		
I-35	E			D
I-36A	E	D		
I-36B	E	D		
I-37A	E	D		
I-37B	E	D		
I-38A	E	D		
I-38B	E	D		
I-39A	C	D		
I-39B	E	D		
I-40A	E	D		
I-40B	E	D		
I-41A	E	D		
I-41B	E	D		
I-42A	D	D		
I-42B	E	D		
I-43A	E	D		
I-43B	E	D		
I-44A	E	D		
I-44B	E	D		
I-45A	E	D		
I-45B	E	D		
I-46A	E	D		
I-46B	E	D		
I-47A	E	D		
I-47B	E	D		
I-48A	E	D		
I-48B	E	D		
I-49A	E	D		
I-49B	E	D		
I-50A	E	D		
I-50B	E	D		
I-51A	E	C		C
I-51B	E	D		
I-52	B	B		B
I-53A	E	D		
I-53B	E	D		
I-54A	C	D		
I-54B	E	D		
I-55A	E	D		
I-55B	E	D		
I-56A	C	D		
I-56B	D	D		
I-57	B	D		
I-58A	C	D		
I-58B	D	D		
I-59A	E	D		
I-59B	E	D		
I-60A	D	D		

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-60B	E	D		
I-61A	D	D		
I-61B	E	D		
I-62A	C	D		
I-62B	E	D		
I-63A	D	C		
I-63B	D	D		
I-64	B	B		
I-65A	B	D		
I-65B	E	D		
I-66A	B	D		
I-66B	D	D		
I-67A	C	D		
I-67B	E	D		
I-68A	E	D		
I-68B	E	D		
I-69A	C	D		
I-69B	E	D		
I-70A	E	D		
I-70B	E	D		
I-71A	C	D		
I-71B	E	D		
I-72A	E	D		
I-72B	E	D		
I-73A	D	D		
I-73B	E	D		
I-74A	D	D		
I-74B	E	D		
I-75A	D	B		
I-75B	D	D		
I-76A	D	D		
I-76B	E	D		
I-77A	E	D		
I-77B	E	D		
I-78A	E	D		
I-78B	E	D		
I-79A	E	D		
I-79B	E	D		
I-80A	E	D		
I-80B	E	D		
I-81A	C			
I-81B	D	C		
I-82A	E	D		
I-82B	E	D		
I-83A	D	D		
I-83B	E	D		
I-84A	D			
I-84B	D	C		
I-85	B	B		

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-86	B	D		
I-87A	C	D		
I-87B	E	D		
I-88 смесь			C	
I-88A	E	D		
I-88B	E	D		
I-89A	D	D		
I-89B	E	D		
I-90A	C	D		
I-90B	E	D		
I-91A	E	D		
I-91B	E	D		
I-92A	E	D		
I-92B	E	D		
I-93	D	D		
I-94A	E	D		
I-94B	E	D		
I-95A	C	D		
I-95B	E	D		
I-96A	C	D		
I-96B	E	D		
I-97	B	B		B
I-98	B	D		
I-99	B	B		C
I-100A	D	D		
I-100B	E	D		
I-101A	C	D		
I-101B	E	D		
I-102A	E	D		
I-102B	E	D		
I-103A	C	D		
I-103B	E	D		
I-104	B	A		B
I-105	A	A		A
I-106	B	B		
I-107	A	A		A
I-108A	C	D		
I-108B	E	D		
I-109A	E	D		
I-109B	E	D		
I-110A	B	B		
I-110B	C	C		C
I-111	B	A		B
I-112A	D	D		
I-112B	E	D		
I-113A	D	D		
I-113B	E	D		
I-114A	C	D		

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-114B	E	D		
I-115	C	D		C
I-116A	E	D		
I-116B	E	D		
I-117A	D	D		
I-117B	E	D		
I-118	E	D		D
I-119A	C	D		
I-119B	D	D		
I-120A	C	D		
I-120B	D	D		
I-121A	B	C		
I-121B	D	D		
I-122A	E	D		
I-122B	E	D		
I-123A	A	A		B
I-123B	C	D		
I-124	C	D		
I-125A	A	A		A
I-125B	B	B		B
I-126A	E	D		
I-126B	E	D		
I-127A	D	D		
I-127B	E	D		
I-128A	E	D		
I-128B	E	D		
I-129A	B	B		B
I-129B	D	D		
I-130A	B	C		C
I-130B	C	D		
I-131A	E	D		D
I-131B	E	D		
I-132	B	B		B
I-133A	D	D		
I-133B	D	D		D
I-134A	E	D		D
I-134B	E	D		D
I-135A	B	B		B
I-135B	C	D		C
I-136A	B	B		C
I-136B	C	D		
I-137A	C	D		D
I-137B	D	D		D
I-138	A	A		A
I-139	C	D		
I-140A	C	D		C
I-140B	E	D		
I-141A	B	B		
I-141B	C	B		C

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-142A	E	D		
I-142B	E	D		
I-143	E	D		
I-144A	B	D		
I-144B	D	D		
I-145A	B	B		
I-145B	D	D		
I-146	E	D		
I-147	A			
I-148A	E	D		
I-148B	E	D		
I-149 смесь	A	A		A
I-149A	A	A		A
I-149B	C	D		
I-150A	A	B		
I-150B	D	D		
I-151A		B		B
I-151B	D	D		
I-152 смесь	A	A		A
I-152A	A	A		A
I-152B	D	D		C
I-153 смесь	A	A		A
I-153A		A		A
I-153B	D	D		
I-154A		B		B
I-154B	D	D		
I-155A	C	D		
I-155B	D	D		
I-156A	B	C		
I-156B	E	D		D
I-157A	B	B		B
I-157B	C	D		
I-158A	E	D		
I-158B	E	D		
I-159	E	D		
I-160A	B	B		
I-160B	E	D		
I-161A	E	D		
I-161B	E	D		
I-162A	B	B		C
I-162B	E	D		
I-163A	E	D		D
I-163B	E	D		
I-164A	A	A		A
I-164B	B	B		B
I-165	E	D		

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-166A	A	A		A
I-166B	C	B		
I-167	C	D		
I-168	D	D		
I-169	E	D		
I-170	A	B		
I-171A	C	D		
I-171B	E	D		
I-172	A	A		
I-173A	A	A		B
I-173B	D	D		
I-174A	B	B		B
I-174B	C	D		
I-175A	A	A		A
I-175B	C	D		C
I-176A	B	D		D
I-176B	D	D		
I-177A	C	B		C
I-177B	D	D		
I-178A	C	D		C
I-178B	E	D		
I-179	D	D		
I-180	C	D		
I-181	D	D		
I-182	D	C		
I-183	E	D		
I-184	C			
I-185A	E	D		
I-185B	E	D		
I-186A	B	B		
I-186B	E	D		
I-187A	E	D		
I-187B	E	D		
I-188A	B	D		
I-188B	D	D		
I-189A	C	D		C
I-189B	E	D		D
I-190A	B	A		A
I-190B	C	B		C
I-191A	E	D		D
I-191B	E	D		D
I-192A	A	A		A
I-192B	D	D		
I-193		A		A
I-194 смесь	A	A		A
I-194A		A		A
I-194B		B		C
I-195	A	A		A

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-196 смесь	A	A		B
I-196A	A	A	A	A
I-196B	A	A		B
I-197	A	B		A
I-198	A	A		A
I-199	C	D		
I-200	A	B		
I-201A	E	D		
I-201B	E	D		
I-202	A	B		
I-203	A	B		B
I-204	D	D		
I-205A	C	D		
I-205B	D	D		
I-206	C	D		
I-207	D	A		C
I-208A	B	A		A
I-208B	C	D		
I-209A	D	D		
I-209B	E	D		
I-210	E	D		
I-211	D	D		
I-212	D	D		
I-213A	B	B		B
I-213B	E	D		D
I-214	D	D		
I-215	D	D		
I-216	C	D		
I-217	A	A		
I-218	A	C		
I-219	A	B		
I-220	B	D		
I-221	E	D		
I-222	B	D		
I-223	E	D		
I-224A	D	D		D
I-224B	E	D		
I-225	C	D		
I-226	D	D		
I-227A	C	D		D
I-227B	E	D		
I-228A	A	D		D
I-228B	C	D		
I-229A	E	B		B
I-229B	E	D		
I-230	D	D		
I-231A	D	D		D
I-231B	E	D		

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-232A	B	B		B
I-232B	D	D		
I-233	E	D		
I-234	E	D		
I-235	C	D		
I-236	D	D		
I-237	C	D		
I-238	B	D		
I-239	A	D		
I-240	A	D		
I-241	D	D		
I-242	D	D		
I-243	E	D		
I-244	D	D		
I-245	D	D		
I-246	C	B		C
I-247	C	D		
I-248	E	D		
I-249	B	B		B
I-250	E	D		
I-251	C	D		
I-252	C	C	A	C
I-253	C	C	B	C
I-254	E	D		
I-255	E	D		
I-256	C	C	B	
I-257	D	D		D
I-258	E	D		D
I-259	E	D		D
I-260	E	D		D
I-261	E	D		D
I-262	C	D		D
I-263	A	B		B
I-264	D	D		D
I-265	D	D		D
I-266	D	D		D
I-267	D	D		D
I-268	E	D		D
I-269	C	D		C
I-270	B	D		C
I-271	A	A		A
I-272	B	B		B
I-273	E	D		D
I-274	C	C		C
I-275	C	D		D
I-276	D	D		D
I-277	D	D		D
I-278	D	D		D
I-279	B	B		B

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-280	A	B		B
I-281	A	B	A	A
I-282	A	A		A
I-283	D	D		D
I-284	B	B		B
I-285	C			D
I-286	B	B		B
I-287	C	D		C
I-288	B	D		C
I-289	A	A		A
I-290	C	D		C
I-291	C			D
I-292	B			D
I-293	D	D		D
I-294	E	D		D
I-295	C	C		C
I-296	B	B		B
I-297	B			D
I-298	E	D		D
I-299	B	D		D
I-300	A			A
I-301	A			D
I-302	B	D		D
I-303	E	D		
I-304	A	B		B
I-305	E	B		
I-306	D	D		D
I-307	B	B		B
I-308	A	A		B
I-309	B	B		B
I-310				C
I-311	A	A		A
I-312	B			B
I-313	A			B
I-314	A			A
I-315	A			B
I-316	C			D
I-317	A	B		B
I-318	A	B		B
I-319	A	A		B
I-320	A			B
I-321	B	B		B
I-322	A	B		B
I-323	D	D		D
I-324	D	D		D
I-325	D	D		D
I-326	A	A		A
I-327	B			C
I-328	A	B		B

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-329	A			B
I-330	A	C		B
I-331	A			A
I-332	A			C
I-333	B			C
I-334	C			D
I-335	A			B
I-336	A	D		C
I-337	A			B
I-338	E			D
I-339	D			D
I-340	D			D
I-341	C	D		D
I-342	B	B		B
I-343	A			D
I-344	E	D		D
I-345	E	D		D
I-346	E	D		D
I-347	E			D
I-348	D			D
I-349	E			D
I-350	E			D
I-351	E			D
I-352	E			D
I-353	A			C
I-354	A	B		A
I-355	A	B		A
I-356	E	D		D
I-357	B	C		C
I-358	E	D		D
I-359	E	D		D
I-360	A	B		B
I-361	A	B		B
I-362	B	B		C
I-363	D	C		C
I-364	E	D		C
I-365	D	D		D
I-366	D	B		B
I-367	A	B	A	B
I-368	C	D		C
I-369	A	B		B
I-370	A	A		A
I-371	E	D		D
I-372	A	A		A
I-373	E	D		D
I-374	A	B		B
I-375	C	D		D
I-376	D	D	B	D
I-377	C	D	A	D

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-378	E	D	C	D
I-379	E	D		D
I-380	A	A		A
I-381	E	D		D
I-382	D	D		D
I-383	A	C		B
I-384	E	D		D
I-385	A	A		A
I-386	A	A		A
I-387	E			D
I-388	E			B
I-389	A			B
I-390	A			A
I-391	A			B
I-392	D			D
I-393	B			C
I-394	A			A
I-395	B			B
I-396	A			B
I-397	A			B
I-398	A	A		A
I-399	A	B		B
I-400	E	D		D
I-401	B	B		B
I-402	B	B		B
I-403	B	D		D
I-404	B			D
I-405	E			D
I-406	A	B		B
I-407	E			D
I-408	B			B
I-409	A			B
I-410	B			B
I-411	B			D
I-412	B			D
I-413	C			D
I-414	B			B
I-415	B			B
I-416	B			C
I-417	E			D
I-418	E			D
I-419	C			D
I-420	E			D
I-421	D			D
I-422	D	D		D
I-423	D			D
I-424	B	D		D
I-425	C	D		D
I-426	C	D		D

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-427	D	D		D
I-428	C	D		D
I-429	D	D		D
I-430	C	D		D
I-431	C			D
I-432	C	D		D
I-433	D			D
I-434	C			D
I-435	A			B
I-436	E			D
I-437	E			D
I-438	A			B
I-439	A			A
I-440	B			D
I-441	C			D
I-442	A			C
I-443	A			A
I-444	A			A
I-445	A			A
I-446	A			B
I-447	C	D		
I-448	D			D
I-449	A			A
I-450	C			D
I-451	B			C
I-452	A			A
I-453	A			C
I-454	A			B
I-455	B			B
I-456	A			B
I-457	B			B
I-458	A			B
I-459	B			C
I-460	A			B
I-461	A			B
I-462	C	D		D
I-463	B	B		B
I-464	B	B		B
I-465	A	B		A
I-466	A	B	A	B
I-467	A	B		B
I-468	A	A		A
I-469	A	B		A
I-470	A			B
I-471	D			D
I-472	A			
I-473	A			
I-474	A			
I-475	A			

Соед. №	Калиперный анализ (CDK2/CCNE1): IC50 (мкМ)	BrdU - KURAMOCHI.1: IC50 (мкМ)	Киназный анализ (CDK2/CCNE): IC50 (мкМ)	Анализ IncuCyte®: IC50 (мкМ)
I-476	D			D
I-477	A			D
I-478	A			A
I-479				
I-480				
I-481				
I-482	A			
I-483	A			
I-484	A			
I-485				
I-486				
I-487				
I-488				
I-489				
I-490				
I-491				
I-492				
I-493	B			C
I-494	C	D		D
I-495	B			B
I-496	B	D		C
I-497	D			D
I-498	D			D
I-499A	D			D
I-499B	E			D
I-500	C			
I-501	B			B

Пример А5: Калиперный анализ CDK1/Циклин В1

[00503] Ингибирование активности CDK1/Циклин В1 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа изменения подвижности Caliper LabChip® EZ Reader. В этом анализе CDK1/Cyclin В1 (Carna Biosciences, 04-102) катализирует фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-GGGPATPKKAKKL-CONH2 (PerkinElmer, FL Peptide 29), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как % активности и значения IC₅₀) CDK1/Циклин В1. Реакции содержали 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 2 мМ DTT, 0,01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 1,25 нМ CDK1/Циклин В1, 10 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

[00504] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 1,625 нМ CDK1/Циклин В1 и 13 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 1,25 нМ CDK1/Циклин В1, 10 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали через 90 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip® EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

[00505] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера А5 и оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK1/Циклин В1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 5000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK1/Циклин В1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 1000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK1/Циклин В1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 500 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK1/Циклин В1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 200 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK1/Циклин В1.

Пример А6: Калиперный анализ CDK2/Циклин А2

[00506] Ингибирование активности CDK2/Циклин А2 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа смещения подвижности Caliper LabChip® EZ Reader. В анализе CDK2/Циклин А2 (Carna Biosciences, 04-103) катализирует фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-QSPKKG-CONH₂ (PerkinElmer, FL Peptide 18), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как %

активности и значения IC_{50}) CDK2/Циклин A2. Реакции содержали 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EDTA, 2 мМ DTT, 0,01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 1,5 нМ CDK2/Циклин A2, 10 мкМ АТФ, и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

5 [00507] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 2 нМ CDK2/Циклин A2 и 13 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 1,5 нМ CDK2/Циклин A2, 10 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции
10 останавливали через 120 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip[®] EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами
15 для определения IC_{50} для каждого соединения.

[00508] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера A6 и оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK2/Циклин A2. В некоторых вариантах осуществления было
20 обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 5000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK2/Циклин A2. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 1000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK2/Циклин A2. В некоторых вариантах осуществления
25 было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 500 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK2/Циклин A2. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 200 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK2/Циклин A2.

30 **Пример A7: Калиперный анализ CDK3/Циклин E1**

[00509] Ингибирование активности CDK3/Циклин E1 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа смещения подвижности Caliper LabChip[®] EZ Reader. В этом анализе CDK3/Циклин E1 (Carna Biosciences, 04-104) катализирует

фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-GGGPATPKKAKKL-CONH₂ (PerkinElmer, FL Peptide 29), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как % активности и значения IC₅₀) CDK3/Циклин E1. Реакции содержали 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 2 мМ DTT, 0,01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 0,31 нМ CDK3/Циклин E1, 1 мМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

[00510] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 0,4 нМ CDK3/Циклин E1 и 1,3 мМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 0,31 нМ CDK3/Циклин E1, 1 мМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали через 120 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip[®] EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

[00511] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера A7 и оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK3/Циклин E1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 2 раза более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK3/Циклин E1.

Пример A8: Калиперный анализ CDK4/Циклин D3

[00512] Ингибирование активности CDK4/Циклин D3 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа смещения подвижности Caliper LabChip[®] EZ Reader. В этом анализе CDK4/Циклин D3 (Carna Biosciences, 04-105) катализирует фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK-COOH (PerkinElmer, FL Peptide 34), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения

ингибирования (как % активности и значения IC_{50}) CDK4/Циклин D3. Реакции содержали 50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 2 mM DTT, 0,01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 5 нМ CDK4/Циклин D3, 100 мкМ АТФ, и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

5 [00513] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 6,5 нМ CDK4/Циклин D3 и 130 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 5 нМ CDK4/Циклин D3, 100 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали
10 через 120 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip[®] EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC_{50} для
15 каждого соединения.

[00514] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера А8 и оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK4/Циклин D3. В некоторых вариантах осуществления было
20 обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 5000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK4/Циклин D3. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 1000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK4/Циклин D3. В некоторых вариантах осуществления
25 было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 500 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK4/Циклин D3. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 200 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK4/Циклин D3.

30 **Пример А9: Калиперный анализ CDK5/p35**

[00515] Ингибирование активности CDK5/p35 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа смещения подвижности Caliper LabChip[®] EZ Reader. В этом анализе CDK5/p35 (Signalchem, C33-10BG) катализирует фосфорилирование флуоресцентно

меченного пептида 5-FAM-GGGPATPKKAKKL-CONH₂ (PerkinElmer, FL Peptide 29), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как % активности и значения IC₅₀) CDK5/p35. Реакции содержали 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 2 мМ DTT, 0,01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 60 пМ CDK5/p35, 10 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

[00516] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 78 пМ CDK5/p35 и 13 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 60 пМ CDK5/p35, 10 мкМ АТФ, и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали через 60 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip[®] EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

[00517] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера А9 и оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK5/p35. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 1000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK5/p35. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 500 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK5/p35. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 200 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин Е1 по сравнению с CDK5/p35.

30 **Пример А10: Калиперный анализ CDK6/Циклин D3**

[00518] Ингибирование активности CDK6/Циклин D3 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа смещения подвижности Caliper LabChip[®] EZ Reader. В этом анализе CDK6/Циклин D3 (Carna Biosciences, 04-107) катализирует

фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK-COOH (PerkinElmer, FL Peptide 34), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как % активности и значения IC_{50}) CDK6/Циклин D3. Реакции содержали 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EDTA, 2 мМ DTT, 0.01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 5 нМ CDK6/Циклин D3, 100 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

[00519] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 6,5 нМ CDK6/Циклин D3 и 130 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 5нМ CDK6/Циклин D3, 100 мкМ АТФ, и 1.5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали через 120 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip[®] EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC_{50} для каждого соединения.

[00520] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера A10 и оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK6/Циклин D3. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 5000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK6/Циклин D3. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 1000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK6/Циклин D3. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 500 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK6/Циклин D3. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 200 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK6/Циклин D3.

Пример A11: Калиперный анализ CDK7/Циклин H/MAT1

[00521] Ингибирование активности CDK7/Циклин H/MAT1 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа смещения подвижности Caliper LabChip® EZ Reader. В этом анализе CDK7/Циклин H/MAT1 (Carna Biosciences, 04-108) катализирует фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-FLAKSFGSPNRAYKK-COOH (Pharmaron, CDK7tide), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как % активности и значения IC₅₀) CDK7/Циклин H/MAT1. Реакции содержали 50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 2 mM DTT, 0,01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 5 нМ CDK7/Циклин H/MAT1, 40 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

[00522] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 6,5 нМ CDK7/Циклин H/MAT1 и 52 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 5 нМ CDK7/Циклин H/MAT1, 40 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали через 120 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 mM). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip® EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

[00523] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера A11 и оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK7/Циклин H/MAT1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 5000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK7/Циклин H/MAT1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 1000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK7/Циклин H/MAT1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 500 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с

CDK7/Циклин Н/MAT1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 200 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK7/Циклин Н/MAT1.

Пример A12: Калиперный анализ CDK9/Циклин T1

5 [00524] Ингибирование активности CDK9/Циклин T1 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа смещения подвижности Caliper LabChip® EZ Reader. В этом анализе CDK9/Циклин T1 (Carna Biosciences, 04-110) катализирует фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-
10 RRRFRPASPLRGPPK-COOH (PerkinElmer, FL Peptide 34), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как % активности и значения IC₅₀) CDK9/Циклин T1. Реакции содержали 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 2 мМ DTT, 0,01 %
15 Brj35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 2,5 нМ CDK9/Циклин T1, 10 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

[00525] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 3,25 нМ CDK9/Циклин T1 и 13 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для
20 инициации киназной реакции. Конечными условиями были 2,5 нМ CDK9/Циклин T1, 10 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали через 120 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip® EZ Reader II. Коэффициенты конверсии
25 нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

[00526] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера A12 и
30 оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK9/Циклин T1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 5000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK9/Циклин T1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые

соединения более чем в 1000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK9/Циклин T1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 500 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK9/Циклин T1. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 200 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK9/Циклин T1.

Пример A13: Калиперный анализ CDK2/Циклин E2

[00527] Ингибирование активности CDK2/Циклин E2 в присутствии соединений в соответствии с настоящим изобретением оценивали с использованием анализа смещения подвижности Caliper LabChip[®] EZ Reader. В этом анализе CDK2/Циклин E2 (Biotus, BP469/4624/691) катализирует фосфорилирование флуоресцентно меченного пептида 5-FAM-QSPKKG-CONH₂ (PerkinElmer, FL Peptide 18), что индуцирует разницу в подвижности капиллярного электрофореза. Пептидный субстрат и продукт измеряли и коэффициент конверсии использовали для определения ингибирования (как % активности и значения IC₅₀) CDK2/Циклин E2. Реакции содержали 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 2 мМ DTT, 0,01 % Brij35, 0,5 мг/мл BSA, 0,1 % ДМСО, 5 нМ CDK2/Циклин E2, 200 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептидного субстрата.

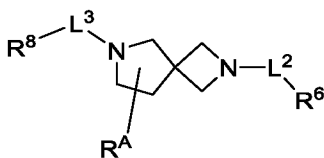
[00528] Титрование доз ингибиторов в 100 % ДМСО сочетали с 6,5 нМ CDK2/Циклин E2 и 260 мкМ АТФ в реакционном буфере. Смеси инкубировали в течение 30 минут перед добавлением флуоресцентного пептидного субстрата для инициации киназной реакции. Конечными условиями были 5 нМ CDK2/Циклин E2, 200 мкМ АТФ и 1,5 мкМ флуоресцентного пептида. Реакции останавливали через 90 минут путем добавления EDTA (конечная концентрация EDTA 400 мМ). Остановившиеся реакции анализировали на приборе Caliper LabChip[®] EZ Reader II. Коэффициенты конверсии нормализовали по проценту выхода активности, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли под уравнение с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

[00529] Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением были протестированы в описанном выше способе примера A13 и оказались селективными в отношении ингибирования CDK2/Циклин E1 по

сравнению с CDK2/Циклин E2. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 1000 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK2/Циклин E2. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 500 раз более селективны в отношении CDK2/Циклин E1 по сравнению с CDK2/Циклин E2. В некоторых вариантах осуществления было обнаружено, что тестируемые соединения более чем в 200 раз более селективны в отношении CDK2/циклин E1 по сравнению с CDK2/циклин E2.

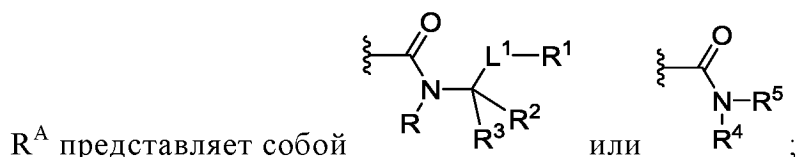
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, где соединение имеет формулу I:



5

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



10

L^1 представляет собой ковалентную связь или насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-6} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^1 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

15

R^1 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу или необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы);

20

25

R^2 представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-C_{1-6}$ алкилен-OR, $-C_{1-3}$ алкилен-O- C_{1-3} алкилен-R, $-C(O)OR$ или $-C(O)NR_2$; и R^3 представляет собой водород; или R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, или необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы);

R^4 представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и R^5 представляет собой водород; или R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 0-2 гетероатома, помимо азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно замещенное гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы);

L^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^2 независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-;

R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу или циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R^7 ;

в каждом случае R^7 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую-Су группу или Су;

L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(S)-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRC(O)O-$ или $-NRC(O)NR-$;

R^8 представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа необязательно замещена одним или несколькими R⁹;

10 в каждом случае R⁹ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, -N(R)S(O)₂R, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую-Su группу или Су;

каждый Су независимо представляет собой необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), и 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); и

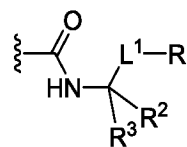
каждый R независимо представляет собой водород, или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), или необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо (содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы); или

две группы R на одном и том же атоме азота вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное,

частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома в дополнение к атому азота);

где соединение не представляет собой 6-(1-бензил-1Н-пиразол-4-карбонил)-N-(3-(бензилокси)-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)-2-(2,2-

5 диметилциклопропан-1-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид.



2. Соединение по п. 1, где R^A представляет собой

3. Соединение по любому из пп. 1-2, где L¹ представляет собой
10 ковалентную связь.

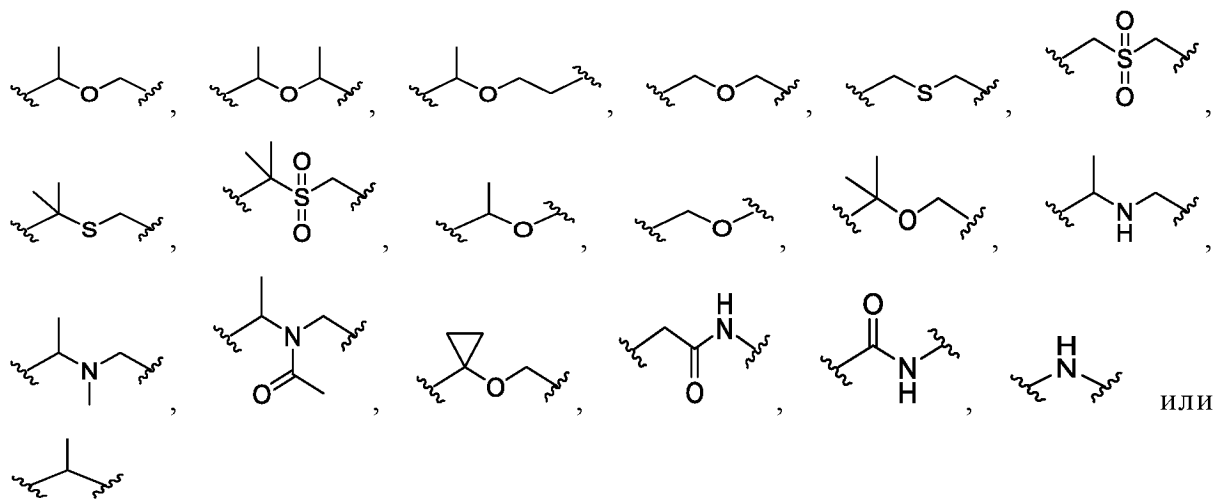
4. Соединение по любому из пп. 1-2, где L¹ представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C₁₋₆ углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые
15 единицы L¹ независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(S)-, -NRS(O)₂-, -S(O)₂NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O- или -NRC(O)NR-.

5. Соединение по любому из пп. 1-2, где L¹ представляет собой
20 необязательно замещенную прямую или разветвленную C₁₋₄ алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L¹ независимо заменены на -O-, -NR-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)₂- или -NRC(O)-.

6. Соединение по любому из пп. 1-2, где L¹ представляет собой
25 необязательно замещенную прямую или разветвленную C₁₋₄ алкиленовую цепь, где 1-2 метиленовые единицы L¹ независимо заменены на -O-, -NR-, -C(O)O- или -NRC(O)-.

7. Соединение по любому из пп. 1-2, где L¹ представляет собой

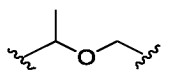
30 ковалентную связь,



или

5

8. Соединение по любому из пп. 1-2, где L^1 представляет собой



9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой водород.

10

10. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

11. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой
15 необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-
20 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца
(содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
25 серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца

(содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

5 12. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой
необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного
насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического
карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического
ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или
10 частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца
(содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца
(содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца
15 (содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и
серы).

20 13. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой
необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из фенила,
циклогексила, циклопентила, циклобутила, циклопропила, циклогептила,
оксазолила, пиридинила, пиридазинила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2,3-триазолила,
пиразолила и тетрагидропиранила.

25 14. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой
необязательно замещенный циклогексил.

15. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^1 представляет собой
необязательно замещенный фенил.

30 16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 представляет собой
водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, $-C_{1-6}$ алкилен-
OR, $-C_{1-3}$ алкилен-O- C_{1-3} алкилен-R, $-C(O)OR$ или $-C(O)NR_2$; и R^3 представляет
собой водород.

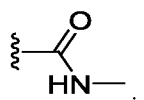
17. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 представляет собой водород, метил, $-CH_2OR$, $-CH_2OCH_2R$, $-C(O)OR$ или $-C(O)NR_2$.

5 18. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 представляет собой $C(O)NR_2$.

10 19. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$, где две группы R вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное кольцо (имеющее 0-3 гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы).

15 20. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 представляет собой $-C(O)NR_2$, где две группы R вместе с промежуточным атомом азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное кольцо, выбранное из пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, азетиндинила, пирролидинила, азапиристо[3.3]гептанила и диазапиристо[3.3]гептанила.

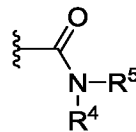
20 21. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^3 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород или заместитель из таблицы А.

22. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^3 представляет собой водород и R^2 представляет собой .

25 23. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, или необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

30 24. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 и R^3 вместе с промежуточным атомом углерода образуют необязательно замещенный

оксетанил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирролидинил или 1,4-оксазепанил.



25. Соединение по п. 1, где R^A представляет собой

5 26. Соединение по п. 25, где R^4 представляет собой обязательно
замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или
частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 7-12-
членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического
10 карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического
ароматического карбоциклического кольца, 3-8-членного насыщенного или
частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца
(содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и
серы), 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного
15 бициклического гетероциклического кольца (содержащего 1-4 гетероатома,
независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного
моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома,
независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного
бициклического гетероароматического кольца (содержащего 1-5 гетероатомов,
независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и R^5 представляет собой
20 водород.

27. Соединение по любому из пп. 25-26, где R^4 представляет собой
необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из 3-8-членного
25 насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического
карбоциклического кольца, 7-12-членного насыщенного или частично
ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-
членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 3-8-
членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического
гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо
30 выбранных из азота, кислорода и серы), и 5-6-членного моноциклического
гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо
выбранных из азота, кислорода и серы).

28. Соединение по любому из пп. 25-26, где R^4 представляет собой
необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из фенила,
пиперидинила, тетрагидропиранила, 1,4-оксазепанила, оксазолила, циклобутила,
5 циклопентила или пирролидинила.

29. Соединение по п. 25, где R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом
азота образуют необязательно замещенное 4-7-членное насыщенное или
10 частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо (содержащее 0-2
гетероатома, помимо азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы),
или необязательно замещенное гетероарильное кольцо (имеющее 0-3
гетероатома, помимо азота, независимо выбранное из азота, кислорода и серы).

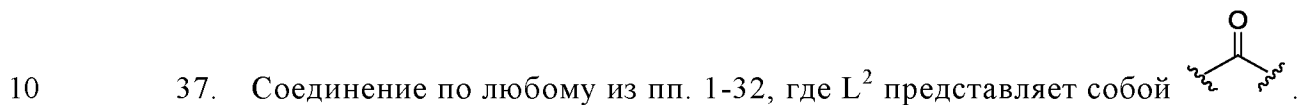
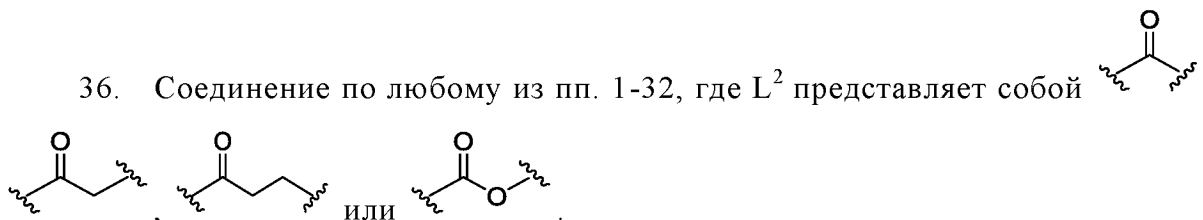
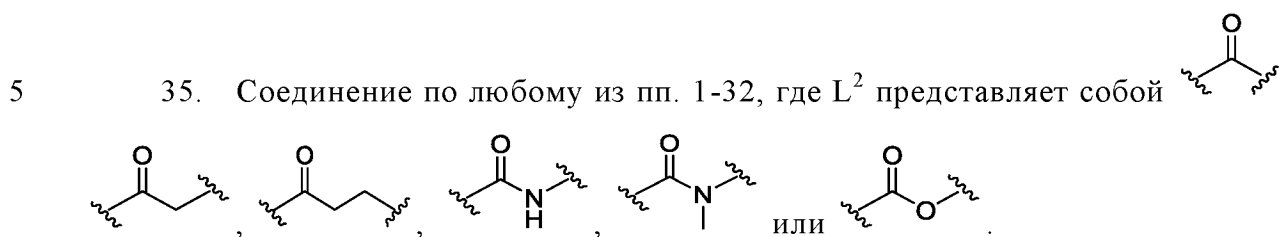
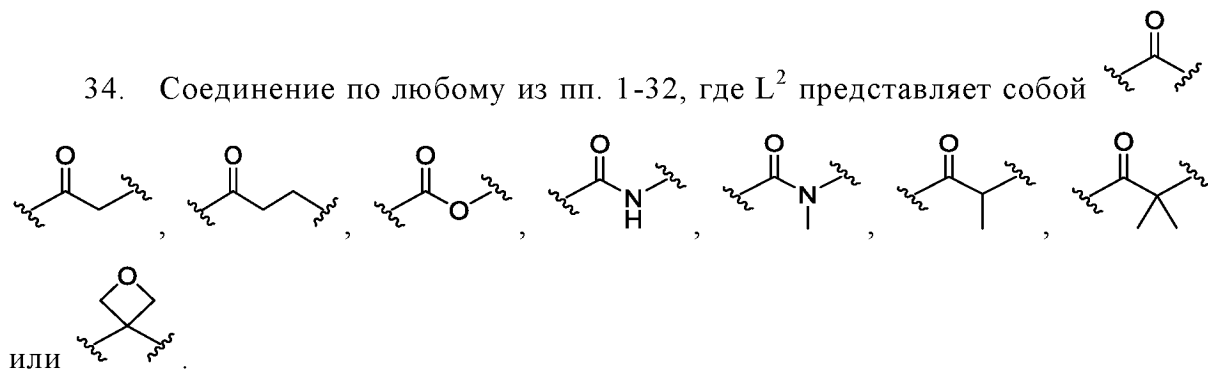
30. Соединение по п. 25, где R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом
15 азота образуют необязательно замещенную циклическую группу, выбранную из
пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и пирролидинила.

31. Соединение по любому из пп. 25, 29 и 30, где циклическая группа,
образованная посредством R^4 и R^5 вместе с промежуточным атомом азота,
20 замещена группой, выбранной из $-C_{1-6}$ алкилен-фенила, $-O-C_{1-6}$ алкилен-фенила,
 $-C_{1-6}$ алкилен-циклогексила и $-O-C_{1-6}$ алкилен-циклогексила.

32. Соединение по п. 1, где R^A представляет собой заместитель из
таблицы А.

25
33. Соединение по любому из пп. 1-32, где L^2 представляет собой
насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно
замещенную двухвалентную C_{1-4} углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые
единицы L^2 независимо заменены на $-C(O)O-$, $-C(O)-$ или $-C(O)NR-$.

30



38. Соединение по любому из пп. 1-37, где R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

15 39. Соединение по любому из пп. 1-37, где R^6 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 .

20 40. Соединение по любому из пп. 1-37, где R^6 представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^7 .

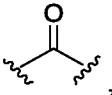
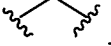
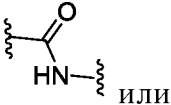
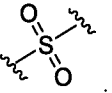
41. Соединение по любому из пп. 1-37, где R^6 представляет собой циклопропильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими R^7 .

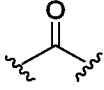
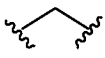
5 42. Соединение по любому из пп. 1-37, 39, 40 и 41, где в каждом случае R^7 независимо представляет собой -F, метил, этил, изопропил, изобутил, -CN, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂F, циклопропил или -CH₂- (циклопропил).

10 43. Соединение по любому из пп. 1-32, где $-L^2-R^6$ представляет собой заместитель из таблицы В.

15 44. Соединение по любому из пп. 1-43, где L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C₁₋₄ углеводородную цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на -S(O)₂-, -C(O)NR- или -C(O)-.

20 45. Соединение по любому из пп. 1-43, где L^3 представляет собой насыщенную или ненасыщенную, прямую или разветвленную, необязательно замещенную двухвалентную C₁₋₄ алкиленовую цепь, где 0-2 метиленовые единицы L^3 независимо заменены на -C(O)O-, или -C(O)-.

25 46. Соединение по любому из пп. 1-43, где L^3 представляет собой , ,  или .

47. Соединение по любому из пп. 1-43, где L^3 представляет собой , или .

48. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^8 представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца (содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца (содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы) и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца (содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы), где циклическая группа обязательно замещена одним или несколькими R^9 .

10

49. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^8 представляет собой циклическую группу, выбранную из пиразолила, оксазолила, тиазолила, пирролидинила, тетрагидропиранила, пиридинила, имидазолила, индолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,4-тиадиазолила, пиперидинила и индазолила, где циклическая группа обязательно замещена одним или несколькими R^9 .

15

50. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^8 представляет собой пиразолильную или тиазолильную группу, обязательно замещенную одним или несколькими R^9 .

20

51. Соединение по любому из пп. 1-50, где в каждом случае R^9 независимо представляет собой галоген, обязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, обязательно замещенную C_{1-6} алифатическую-Су группу или Су.

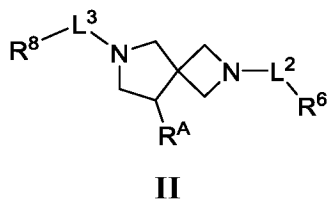
25

52. Соединение по любому из пп. 1-50, где в каждом случае R^9 независимо представляет собой обязательно замещенную C_{1-6} алифатическую-Су группу, где Су представляет собой обязательно замещенную группу, выбранную из фенила, циклогексила, пиридинила, пиперидинила, циклопропила и тетрагидропиранила.

30

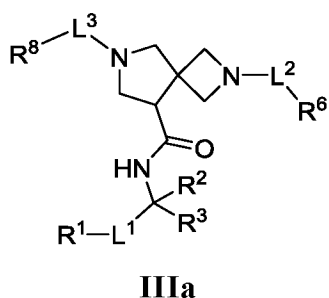
53. Соединение по любому из пп. 1-44, где $-L^3-R^8$ представляет собой заместитель из таблицы С.

54. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



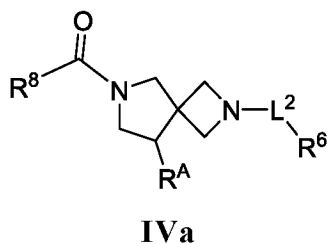
5 или его фармацевтически приемлемую соль.

55. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IIIa:



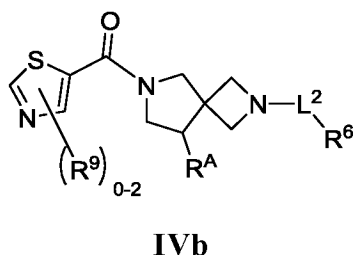
10 или его фармацевтически приемлемую соль.

56. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IVa:



15 или его фармацевтически приемлемую соль.

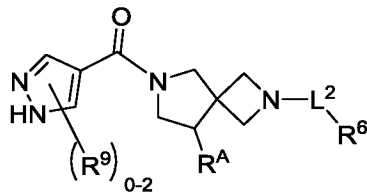
57. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IVb:



20

или его фармацевтически приемлемую соль.

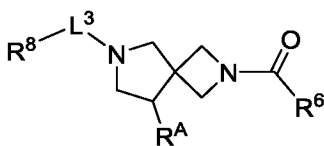
58. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IVc:



IVc

или его фармацевтически приемлемую соль.

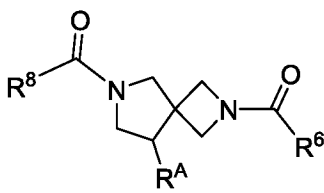
59. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Va:



Va

или его фармацевтически приемлемую соль.

60. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Vb:

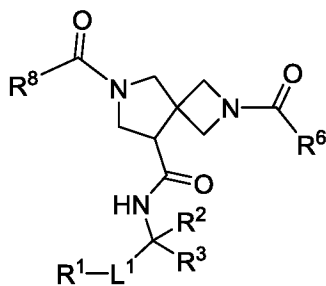


Vb

или его фармацевтически приемлемую соль.

20

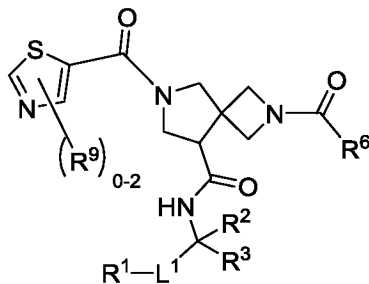
61. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIa:



VIa

5 или его фармацевтически приемлемую соль.

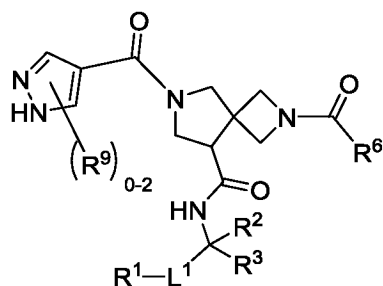
62. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIb:



VIb

10 или его фармацевтически приемлемую соль.

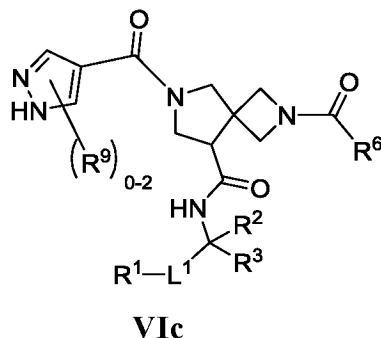
63. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIc:



VIc

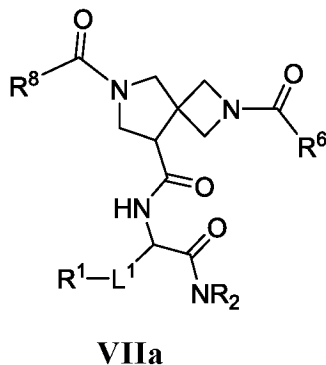
15 или его фармацевтически приемлемую соль.

64. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIc:



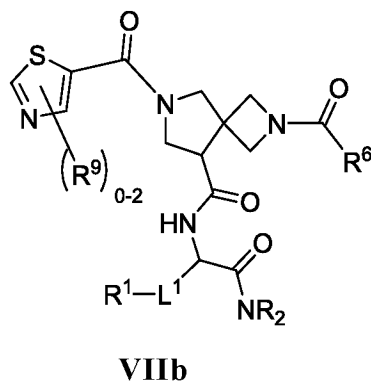
5 или его фармацевтически приемлемую соль.

65. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIIa:



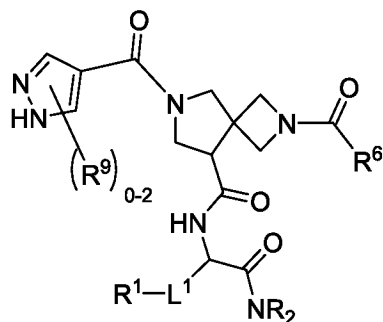
10 или его фармацевтически приемлемую соль.

66. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIIb:



15 или его фармацевтически приемлемую соль.

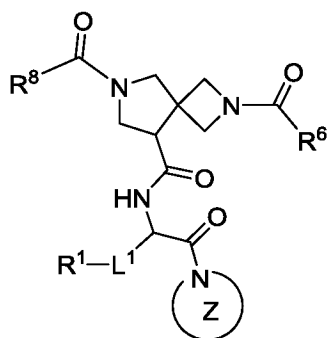
67. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIIc:



VIIc

5 или его фармацевтически приемлемую соль.

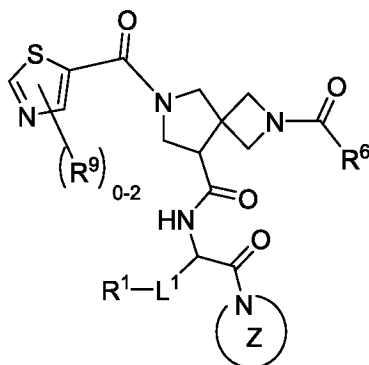
68. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIIIa:



VIIIa

10 или его фармацевтически приемлемую соль, где циклический фрагмент Z
образован двумя группами R, взятыми вместе с промежуточным атомом азота с
образовани^{ем} необязательно замещенного 4-7-членного насыщенного кольца
(содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к азоту, независимо выбранных из
15 азота, кислорода и серы).

69. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIIIb:

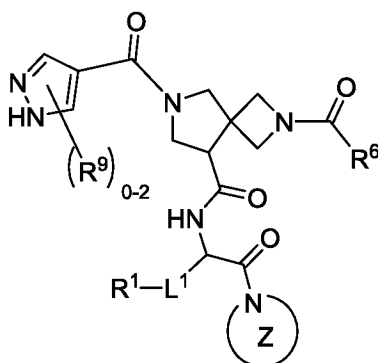


VIIIb

5 или его фармацевтически приемлемую соль, где циклический фрагмент Z образован двумя группами R, взятыми вместе с промежуточным атомом азота с образованием необязательно замещенного 4-7-членного насыщенного кольца (содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к азоту, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

10

70. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIIIc:

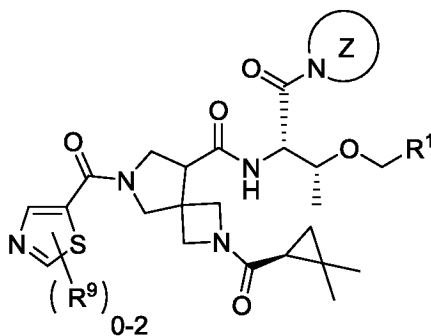


VIIIc

15 или его фармацевтически приемлемую соль, где циклический фрагмент Z образован двумя группами R, взятыми вместе с промежуточным атомом азота с образованием необязательно замещенного 4-7-членного насыщенного кольца (содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к азоту, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

20

71. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IXb*:

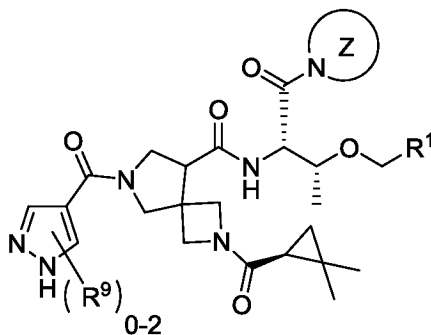


IXb*

5 или его фармацевтически приемлемую соль, где циклический фрагмент Z образован двумя группами R, взятыми вместе с промежуточным атомом азота с образованием необязательно замещенного 4-7-членного насыщенного кольца (содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к азоту, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

10

72. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы IXc*:



IXc*

15 или его фармацевтически приемлемую соль, где циклический фрагмент Z образован двумя группами R, взятыми вместе с промежуточным атомом азота с образованием необязательно замещенного 4-7-членного насыщенного кольца (содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к азоту, независимо выбранных из азота, кислорода и серы).

20

73. Соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль.

74. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-73 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество, лекарственную основу, адъювант или разбавитель.

5 75. Фармацевтически приемлемая композиция по п. 74, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство.

76. Способ ингибирования активности циклинзависимой киназы (CDK), включающий в себя контактирование соединения по любому из пп. 1-73 с CDK.

10

77. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью CDK2, у пациента, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения по любому из пп. 1-73 или фармацевтической композиции по любому из пп. 74-75.

15

78. Способ по п. 77, где заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, выбрано из рака, миелопролиферативных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, вирусных инфекций и фиброзных заболеваний.

20

79. Способ по п. 77, где заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой рак.

25

80. Способ по п. 77, где заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой рак, выбранный из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легких, рака пищевода, рака головы и шеи, колоректального рака, рака почки, рака печени, рака поджелудочной железы, рака желудка, меланомы и рака щитовидной железы.

30

81. Способ по п. 77, где заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой фиброз печени.

82. Способ по п. 77, где заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой болезнь Кушинга.

5 83. Способ по п. 77, где заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой поликистозную болезнь почек.

84. Способ по п. 77, где заболевание или расстройство, связанное с активностью CDK2, представляет собой болезнь Альцгеймера.

10 85. Способ снижения мужской фертильности, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту соединения по любому из пп. 1-73 или фармацевтической композиции по любому из пп. 74-75.