

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393431 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.12

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.30

(51) Int. Cl. C07D 213/75 (2006.01)  
C07D 213/81 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 453/02 (2006.01)  
C07D 513/04 (2006.01)  
A61K 31/443 (2006.01)  
A61P 37/02 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТРАНСГЛУТАМИНАЗ

(31) 21182956.9; 21183316.5;  
63/217,783; PCT/EP2021/086674;  
PCT/EP2022/065437

(32) 2021.06.30; 2021.07.01; 2021.07.02;  
2021.12.17; 2022.06.07

(33) EP; EP; US; EP; EP

(86) PCT/EP2022/068212

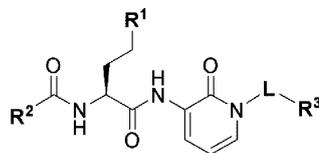
(87) WO 2023/275333 2023.01.05

(71) Заявитель:  
ЦЕДИРА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:  
Пастернак Ральф, Бюхольд Кристиан,  
Хильс Мартин, Штилер Мартин,  
Герлах Уве (DE)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению общей формулы (I) в качестве новых ингибиторов транsgлутаминаз, к способам получения соединений по изобретению, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения по изобретению, и к их применению для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с транsgлутаминазами, в частности, в качестве ингибиторов транsgлутаминазы 2.



A1

202393431

202393431

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579748EA/025

### ИНГИБИТОРЫ ТРАНСГЛУТАМИНАЗ

Изобретение относится к новым ингибиторам трансглутаминаз, в частности, ингибиторам трансглутаминазы 2, способам их синтеза и к их применению для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с трансглутаминазами, в частности, в качестве ингибиторов трансглутаминазы 2.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Трансглутаминазы относятся к классу трансфераз и, в соответствии с номенклатурой ЕС, их следует правильно называть как "белок-глутамин: амин  $\gamma$ -глутамилтрансферазы" (ЕС 2.3.2.13). Они соединяют  $\epsilon$ -аминогруппу аминокислоты лизина и  $\gamma$ -глутамильную группу аминокислоты глутамина, образуя изопептидную связь с выделением аммиака. В отсутствие подходящих аминов и/или при определенных условиях может происходить деамидирование глутамина с образованием соответствующей глутаминовой кислоты.

Кроме того, трансглутаминазы играют важную роль во многих областях терапии, таких как терапия сердечно-сосудистых заболеваний (тромбоз и атеросклероз), терапия аутоиммунных заболеваний (целиакия, болезнь Дюринга-Брокка, глютенная атаксия), терапия нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона), терапия дерматологических заболеваний (ихтиоз, псориаз, акне), а также при заживлении ран и воспалительных заболеваниях (например, фиброз тканей) (J.M. Wodzinska, *Mini-Reviews in medical chemistry*, 2005, 5, 279-292).

Однако одним из важнейших показаний для лечения является целиакия, непереносимость глютена. Целиакия характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки тонкой кишки. У подверженных этому заболеванию пациентов эпителий кишечника последовательно разрушается после приема пищи, содержащей глютен, что приводит к снижению всасывания питательных веществ, что также оказывает огромное влияние на состояние больных и, например, сопровождается такими симптомами, как потеря веса, анемия, диарея, тошнота, рвота, потеря аппетита и усталость. На основании этих результатов ранее проведенных исследований, можно сделать вывод о том, что существует большая потребность в разработке лекарственного средства для лечения целиакии, а также других заболеваний, ассоциированных с тканевой трансглутаминазой (трансглутаминазой 2, TG2, tTG). Тканевая трансглутаминаза является центральным элементом в процессе патогенеза. Эндогенный фермент катализирует деамидирование глютена/глиадина в слизистой оболочке тонкого кишечника и тем самым запускает ответную воспалительную реакцию. Поэтому, ингибиторы тканевой трансглутаминазы могут быть использованы в качестве действующих средств в лекарственных препаратах.

Еще одной очень важной группой показаний для лечения с применением ингибиторов тканевой трансглутаминазы являются фиброзные заболевания. Фиброзные заболевания характеризуются накоплением сшитых белков внеклеточного матрикса. К

наиболее важным фиброзным заболеваниями относятся диабетическая нефропатия, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, фиброз почек, а также фиброз печени, для лечения которых могут быть применены описанные соединения.

В патентном документе US 9434763 B2 раскрыты в качестве необратимых ингибиторов трансклутаминазы производные пиридинона, имеющие воздействующий химический фрагмент, включающий по меньшей мере одну двойную связь, замещенную акцептором, таким как система Михаэля. Алкилацетиамидо- и арилацетиамидопиридиноны проявляли ингибирующую активность в отношении тканевой трансклутаминазы TG2 в наномолярном диапазоне концентраций ( $IC_{50}$ ).

В публикации Tse et al. J. Med. Chem. 2020, 63, 11585–11601 сообщается о замене фенильных остатков на неклассические биоизостеры, такие как кубан и бицикло[1.1.1]пентан (BCP), в противомаларийных соединениях триазолопиразина для изменения растворимости и метаболической стабильности соединений. Кроме того, авторы оценили *in vitro* антиплазмодийную активность биоизостерически модифицированных триазолопиразинов в отношении штамма 3D7 *P. falciparum*. Замена фенила на биоизостерические насыщенные гетероциклические остатки приводила к полной потере активности. Адамантильные остатки, а также другие производные, имеющие углеводородную клетку, приводили к снижению активности до 2-9 раз по сравнению с соответствующими фенилтриазолопиразиновыми соединениями. В отличие от этого, более высокие значения активности достигались при замене фенила на клозо-1,2- и 1,7-карборановые изомеры. Авторы пришли к выводу, что влияние на биологические свойства замены неклассического биоизостера невозможно точно предсказать и что для выявления подходящей замены, приводящей к требуемым свойствам данной молекулы, необходимо сначала испытать широкий ряд возможных биоизостеров.

В публикации Subbaiah et al. J. Med. Chem. 2021, 64, 19, 14046-14128 сообщается о значимости биоизостеров фенильного кольца при оптимизации направления проведения исследований и дизайне лекарственных средств. Отмечается, что замена биоизостерического фенильного кольца на гетероциклические и карбоциклические фрагменты может приводить к повышению активности, растворимости и метаболической стабильности при снижении липофильности, связывания с белками плазмы, вероятности фосфолипидоза, ингибирования ферментов цитохрома P450 и гена специфических калиевых каналов сердца (hERG). Однако этот эффект сильно зависит от свойств самого соединения и рассматриваемого объекта воздействия.

В патентном документе US 11072634 B2 раскрыты обратимые ингибиторы трансклутаминазы, содержащие в качестве активно воздействующего химического фрагмента альдегид, кетон,  $\alpha$ -кетоальдегид,  $\alpha$ -кетокетон,  $\alpha$ -кетокислоту,  $\alpha$ -кетозфир,  $\alpha$ -кетонамид или галогенметилкетон. Ингибиторы демонстрировали ингибирующую активность в отношении тканевой трансклутаминазы TG2 в наномолярном и микромолярном диапазоне концентраций ( $IC_{50}$ ).

Задачей настоящего изобретения является создание новых, по возможности,

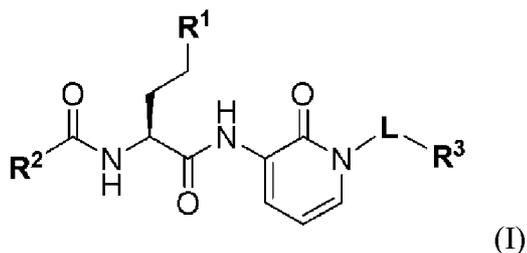
обратимых ингибиторов трансклутаминаз, в частности, в качестве ингибиторов трансклутаминазы 2, и способов синтеза указанных ингибиторов, а также несколько вариантов применения этих ингибиторов.

Указанная задача решается на основе технологических идей, изложенных в независимых пунктах формулы изобретения. Другие предпочтительные варианты осуществления, аспекты и детали изобретения становятся очевидными при ознакомлении с зависимыми пунктами формулы изобретения, его описанием и примерами.

Неожиданно было обнаружено, что обратимые ингибиторы, имеющие активно действующий химический фрагмент, раскрытый в настоящем изобретении, эффективно ингибируют трансклутаминазы, включая тканевую трансклутаминазу, называемую трансклутаминазой 2 или TG2. В изобретении эти термины используются как синонимы.

Предпочтительно, когда такой активно действующий химический фрагмент выбирают, в частности, из обратимых действующих фрагментов, таких как  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный-кетозфир,  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный-кетоамид и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный-сульфон. Соединения по настоящему изобретению действуют как селективные ингибиторы трансклутаминазы 2.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы(I):



где

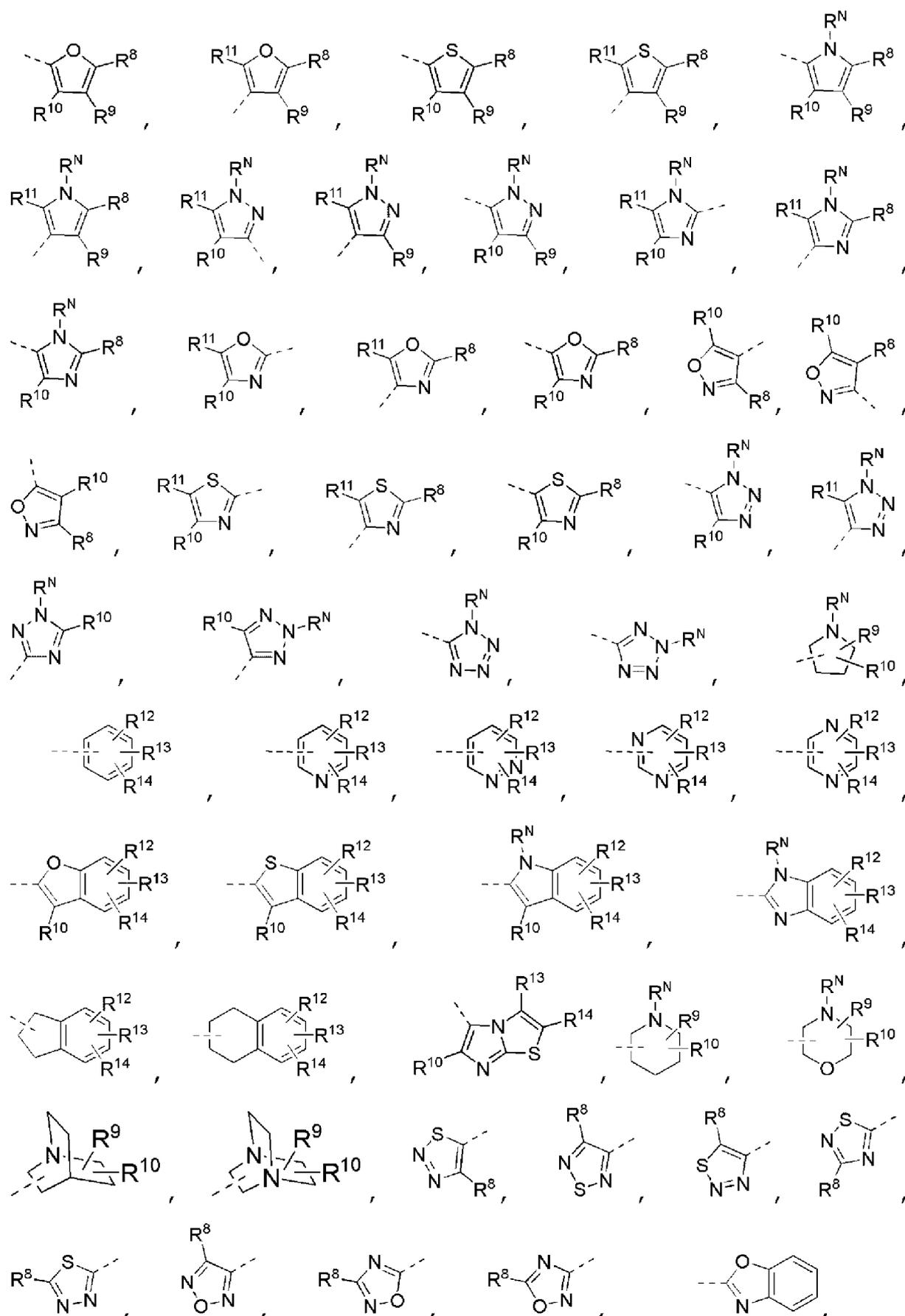
L представляет собой  $-L^1-$  или  $-L^1-L^2-$ ; предпочтительно,  $-L^1-L^2-$ ;

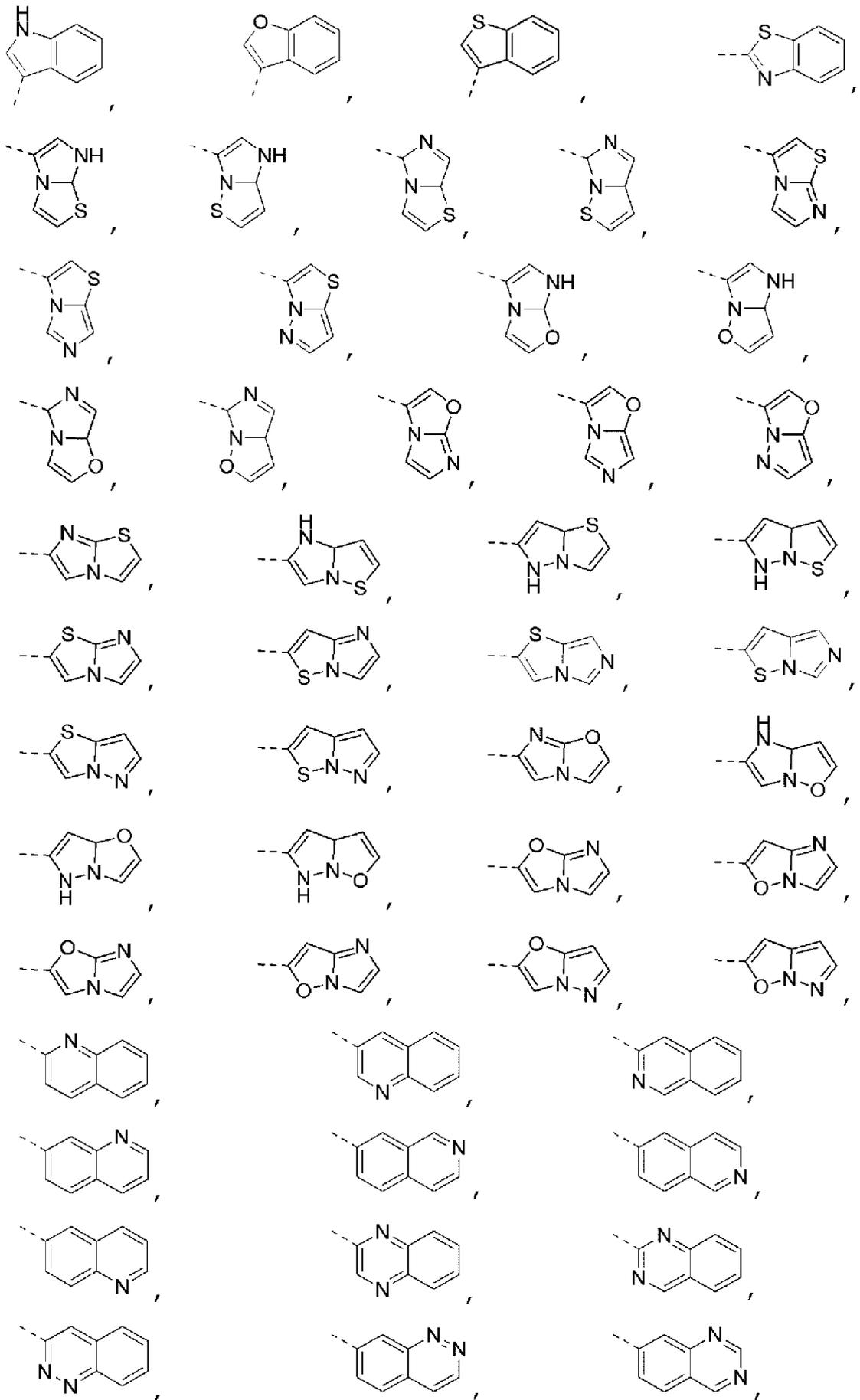
$L^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ;

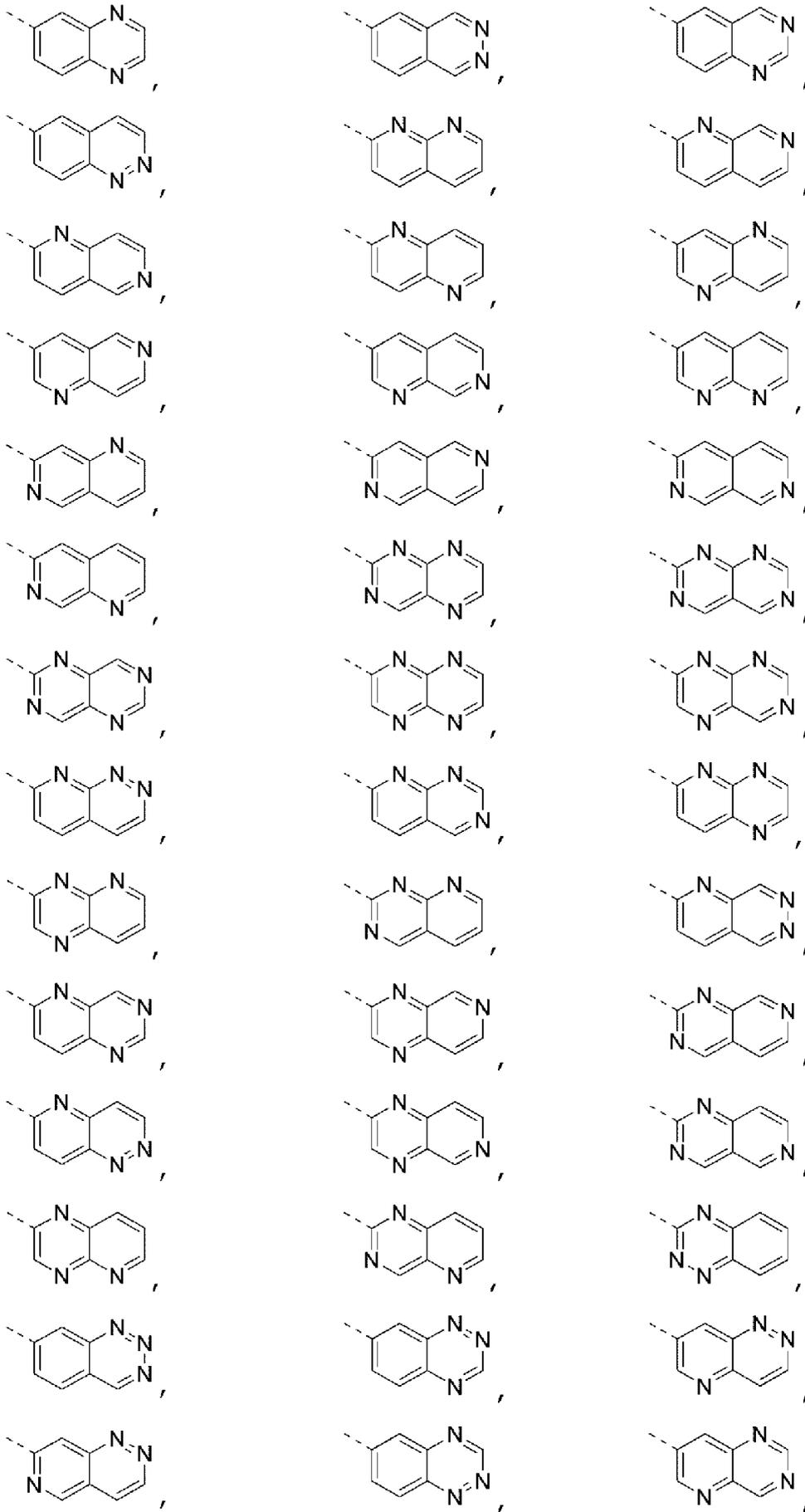
$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-\text{NR}^{\text{N}1}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,

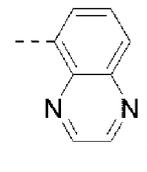
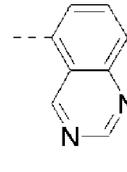
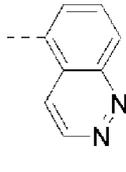
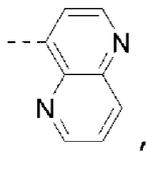
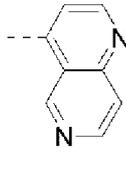
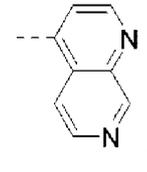
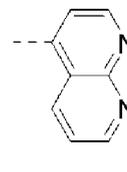
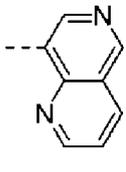
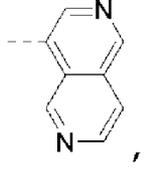
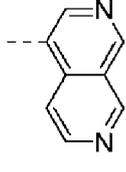
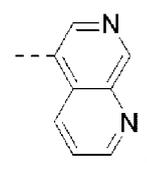
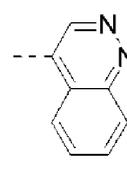
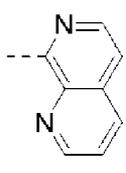
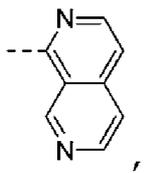
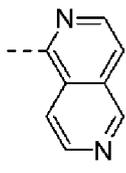
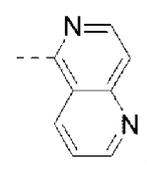
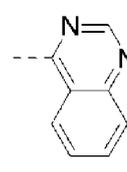
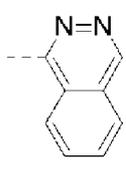
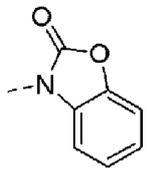
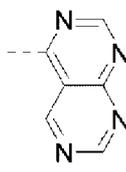
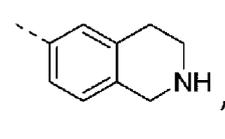
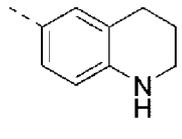
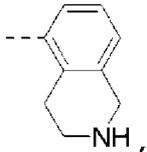
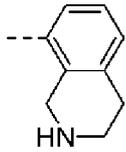
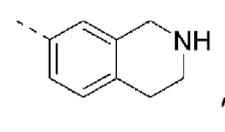
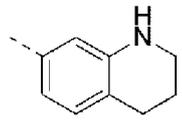
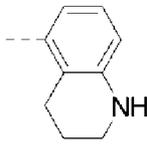
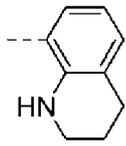
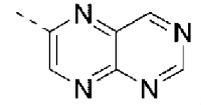
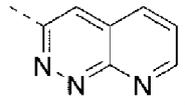
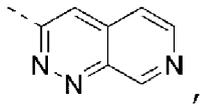
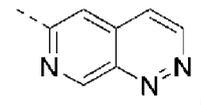
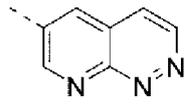
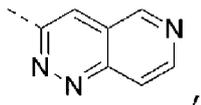
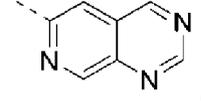
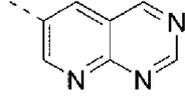
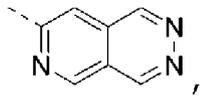
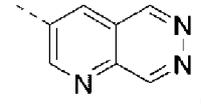
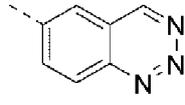
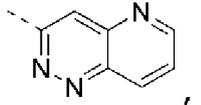
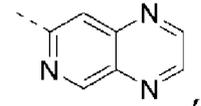
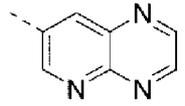
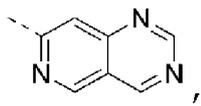
$R^1$  представляет собой или ;

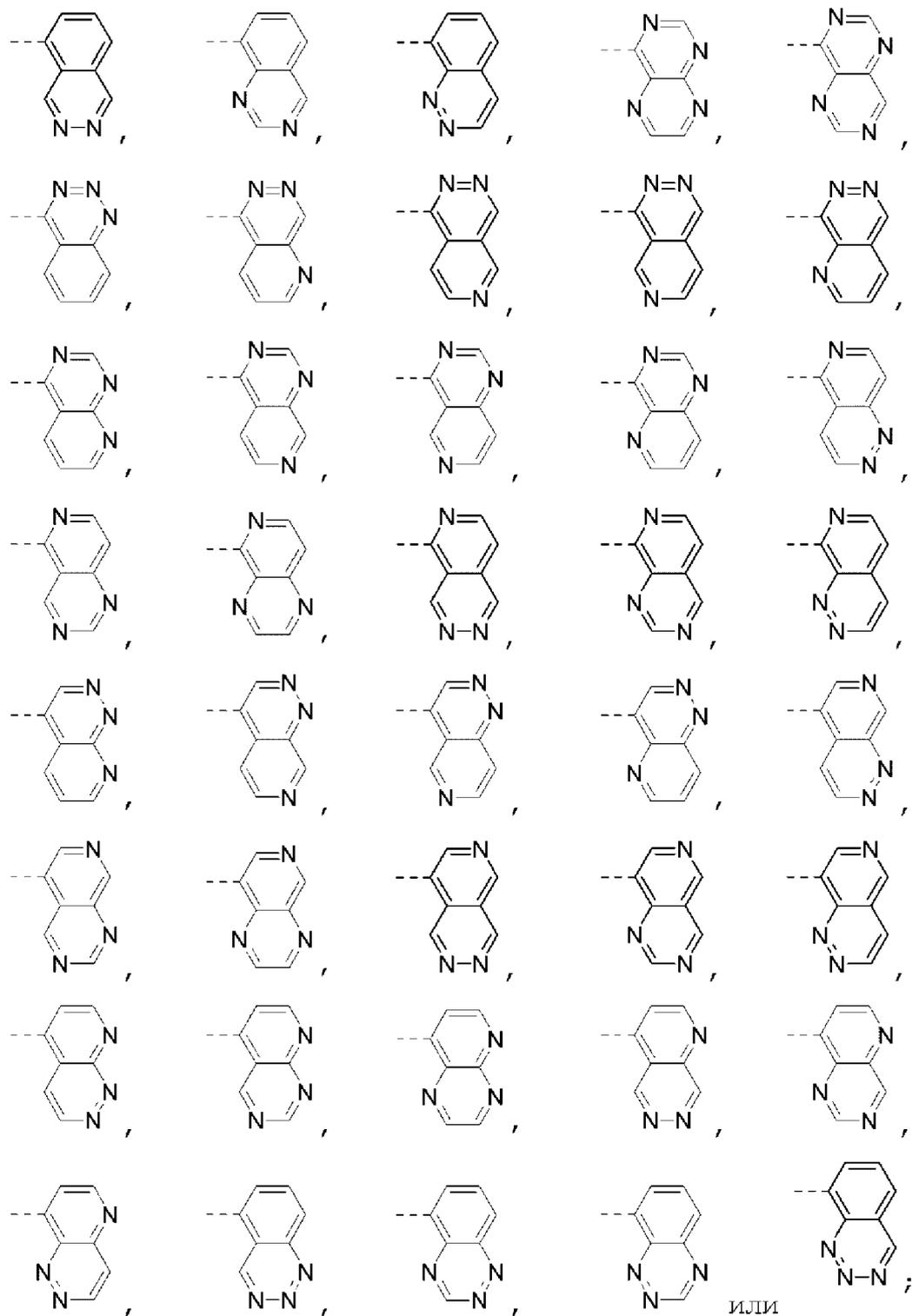
$R^2$  представляет собой











где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9$  -  $R^{14}$  и  $R^N$ , и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11}$  -  $R^{13}$ ;

$R^3$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоизотвистил, адамантил, диамантил или гексаметилентетраминил и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более  $C=C$  двойную связь (связи) и/или необязательно

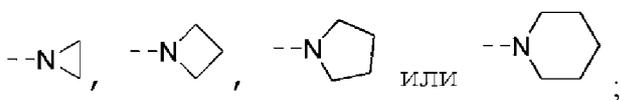
замещены одним или более  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$ ;

каждый из  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

$R^4$  представляет собой -R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup> или -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

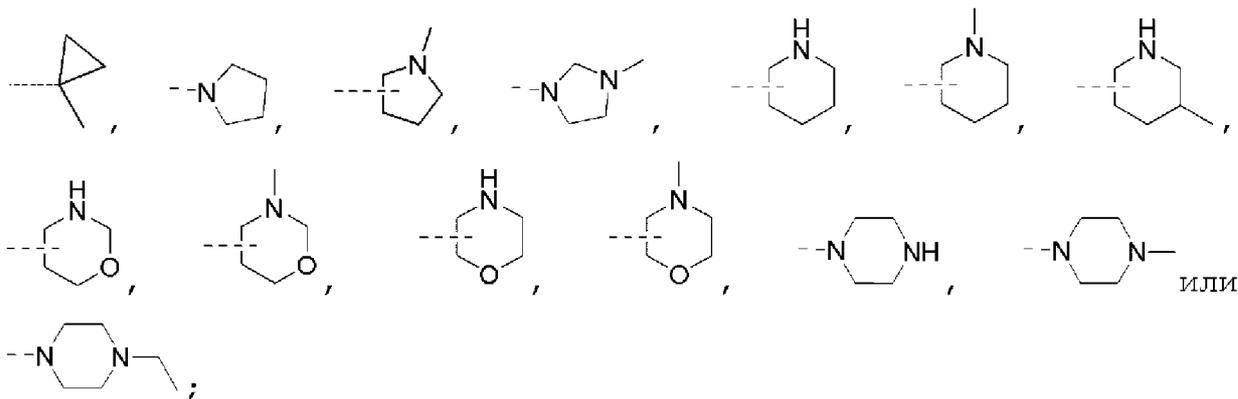
$R^5$  представляет собой -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -Ph, -CH<sub>2</sub>-Ph, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -Ph, -CH<sub>2</sub>-Ph, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

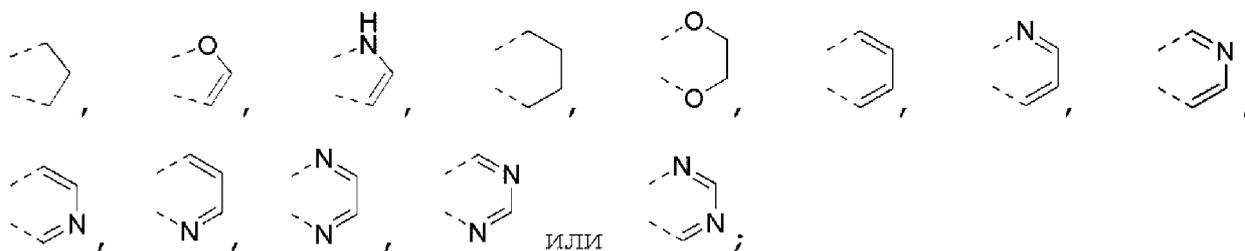
или -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> представляет собой  ;

каждый из  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COCF<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OOC-CH<sub>3</sub>, -OOC-CF<sub>3</sub>, -OOC-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OOC-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OOC-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OOC-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONH-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CON[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -CON[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -Ph, -O-Ph, -

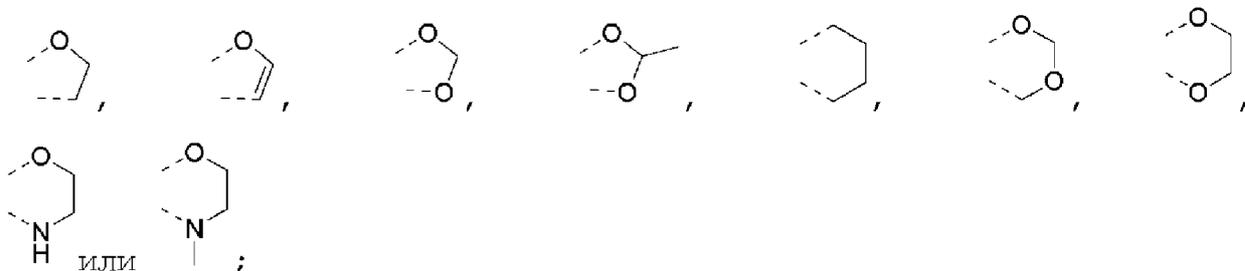
O—CH<sub>2</sub>-Ph,



или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> или R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:



или R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> или R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:



R<sup>N</sup> представляет собой -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CO-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CO-цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CO-цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>Ph, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> или -SO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

R<sup>N1</sup> представляет собой -H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

или к его диастереомеру, энантиомеру, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемату, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой соли.

Авторы изобретения обнаружили, что раскрытые в настоящем изобретении обратимые ингибиторы формулы (I), имеющие мостиковый бициклический остаток R<sup>3</sup>,

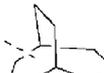
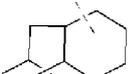
проявляют повышенную активность по сравнению с соединениями известного уровня техники. В частности, в изобретении продемонстрировано, что соединения по изобретению обладают повышенной ингибирующей активностью по сравнению с известными соединениями, содержащие ароматические фрагменты R<sup>3</sup> вместо мостиковых бициклических остатков. Для подтверждения патентоспособности соединений по настоящему изобретению, известные соединения из патента США № 9434763 В2 (ссылка 2 (ZED1227), ссылка 3 (A8 из патента США № 9434763 В2) и ссылка 5) синтезировали и испытывали в качестве референсных соединений для сравнения с наиболее близкими к ним соединениями по настоящему изобретению. Для этого, данные по ингибированию получали методом классического флуоресцентного анализа трансамидирования (включения дансилкадаверина в метилированный казеин, DCC-анализ), как описано in Büchold et al. [Büchold, C.; Hils, M.; Gerlach, U.; Weber, J.; Pelzer, C.; Heil, A.; Aeschlimann, D.; Pasternack, R. Features ZED1227: The First-In-Class Tissue Transglutaminase Inhibitor Undergoing Clinical Evaluation for the Treatment of Celiac Disease. *Cells* 2022, 11, 1667. <https://doi.org/10.3390/cells11101667>]. Казеин является одним из наиболее известных высокомолекулярных (24 кДа) белковых субстратов для трансглутаминаз. Данные по ингибированию соединений по изобретению сравнивали с ингибированием соединениями, раскрытыми в патенте США № 9434763 В2, в частности, с соединением А8, которое обозначается в изобретении как ссылка 3. Следует отметить, что значения IC<sub>50</sub> соединений А8, опубликованные в патенте США № 9434763 В2, не могут быть сопоставлены с настоящими данными, так как они получены методом флуорогенного изопептидазного анализа. Измеренные методом DCC-анализа, Ref. 2 (IC<sub>50</sub>=53 нМ) имеет в 80 раз более высокую активность по сравнению с Ref. 3 (IC<sub>50</sub>=4,268 нМ).

Так, например, соединения формулы (I), активность которых оценивали условным сокращенным обозначением "А", проявляли эффективность приблизительно в 250 раз более высокую по сравнению с Ref. 3 (А8). Аналогичная аргументация применима и для Ref. 5, которое, за исключением фенилэтильной группы, идентично соединению III-83. Ref. 5 является более чем в 25 раз менее активным по сравнению с соединением III-83, как следует из данных, приведенных в таблице 1.

Эти полученные данные были особенно неожиданными, так как специалист в данной области не мог бы предсказать повышение ингибирующей активности соединений, содержащих мостиковый бициклический остаток, по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники, содержащими ароматические остатки, поскольку общеизвестно, что мостиковые бициклические группы или мостиковые циклоалкильные группы являются неклассическими биоизостерами фенильной группы, так что специалист в этой области мог рассчитывать только на получение соединения, обладающего аналогичными физико-химическими и биологическими свойствами, включая и ингибирующую активность, при замене фенильной группы на мостиковую бициклическую группу. Поскольку ароматические фрагменты демонстрировали более низкую активность, мостиковые циклоалкильные группы не рассматривали в качестве групп, улучшающих

физико-химические и биологические свойства соединений.

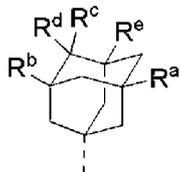
Используемые в изобретении остатки бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]-гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло-[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоизотвистил, 1-адамантил, 2-адамантил, диамантил и гексаметилентетраминил, имеют следующие исходные структуры:

бицикло [1.1.1] пентил 	бицикло [2.1.1] гексил 	бицикло [2.2.1] гептил 
бицикло [3.1.1] гептил 	бицикло [2.2.2] октил 	бицикло [3.2.1] октил 
бицикло [3.2.2] нонил 	бицикло [3.3.2] децил 	бицикло [3.3.3] ундецил 
4-гомоизотвистил 	адамантил 	диамантил 
гексаметилентетраминил 		

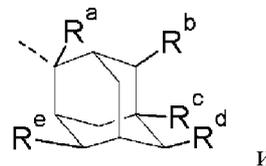
и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более С=С двойную связь (связи), такие как бицикло[2.2.1]гепт-5-енил (смотрите III-66), и/или необязательно замещены с помощью одного или более  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$ .

В частности, термины "1-адамантил", "2-адамантил" и "2-бицикло[3.1.1]гептил" относятся к следующим структурам:

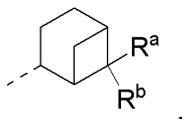
1-адамантил



2-адамантил



2-бицикло[3.1.1]гептил



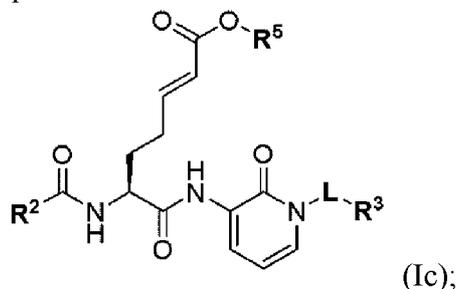
где  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  имеют значения, определенные в изобретении.

Предпочтительно, когда 2-бицикло[3.1.1]гептил имеет следующую структуру:



где  $R^a$  и  $R^b$  имеют значения, определенные в изобретении.

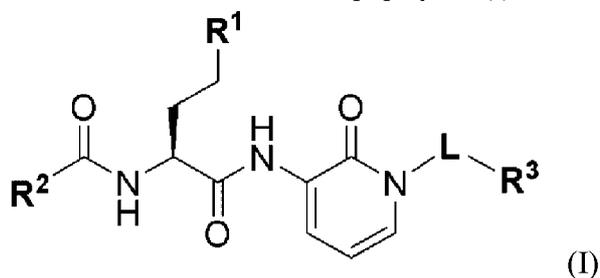
Предпочтительными являются соединения формулы (Ic):



и  $L$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  имеют значения, определенные в изобретении для формулы (I).

В одном аспекте настоящего изобретения, соединение формулы (I) имеет обратимый воздействующий химический фрагмент, такой как  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный-кетозфир,  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный-кетоамид и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный-сульфон. Соединения по настоящему изобретению действуют как селективные ингибиторы транслутаминазы 2.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)

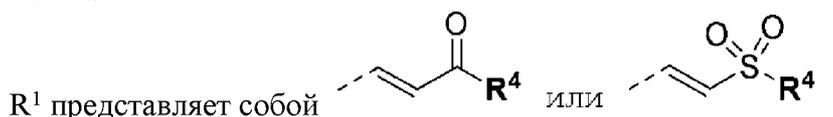


где

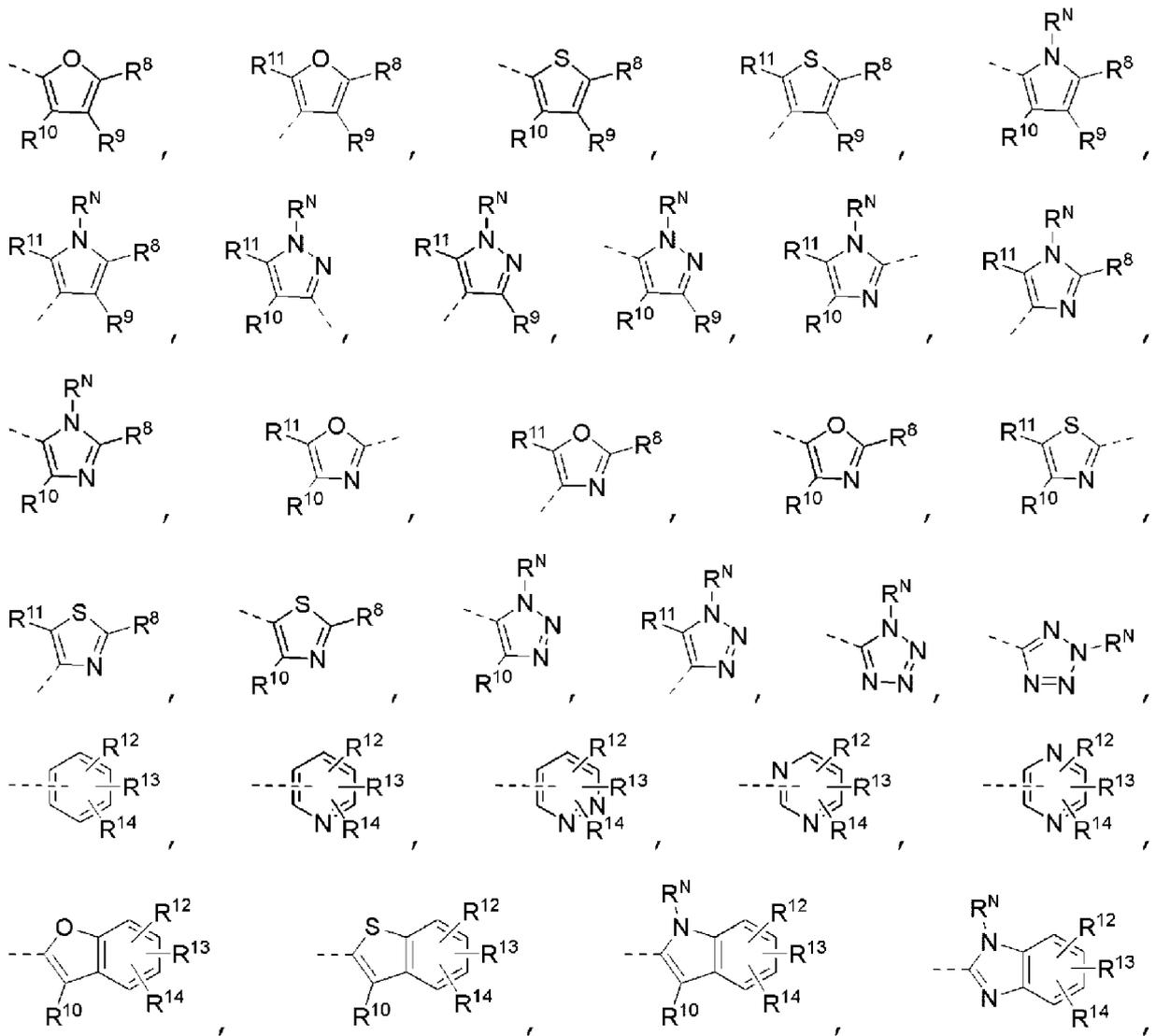
$L$  представляет собой  $-L^1$ - или  $-L^1-L^2$ -, предпочтительно,  $-L^1-L^2$ -;

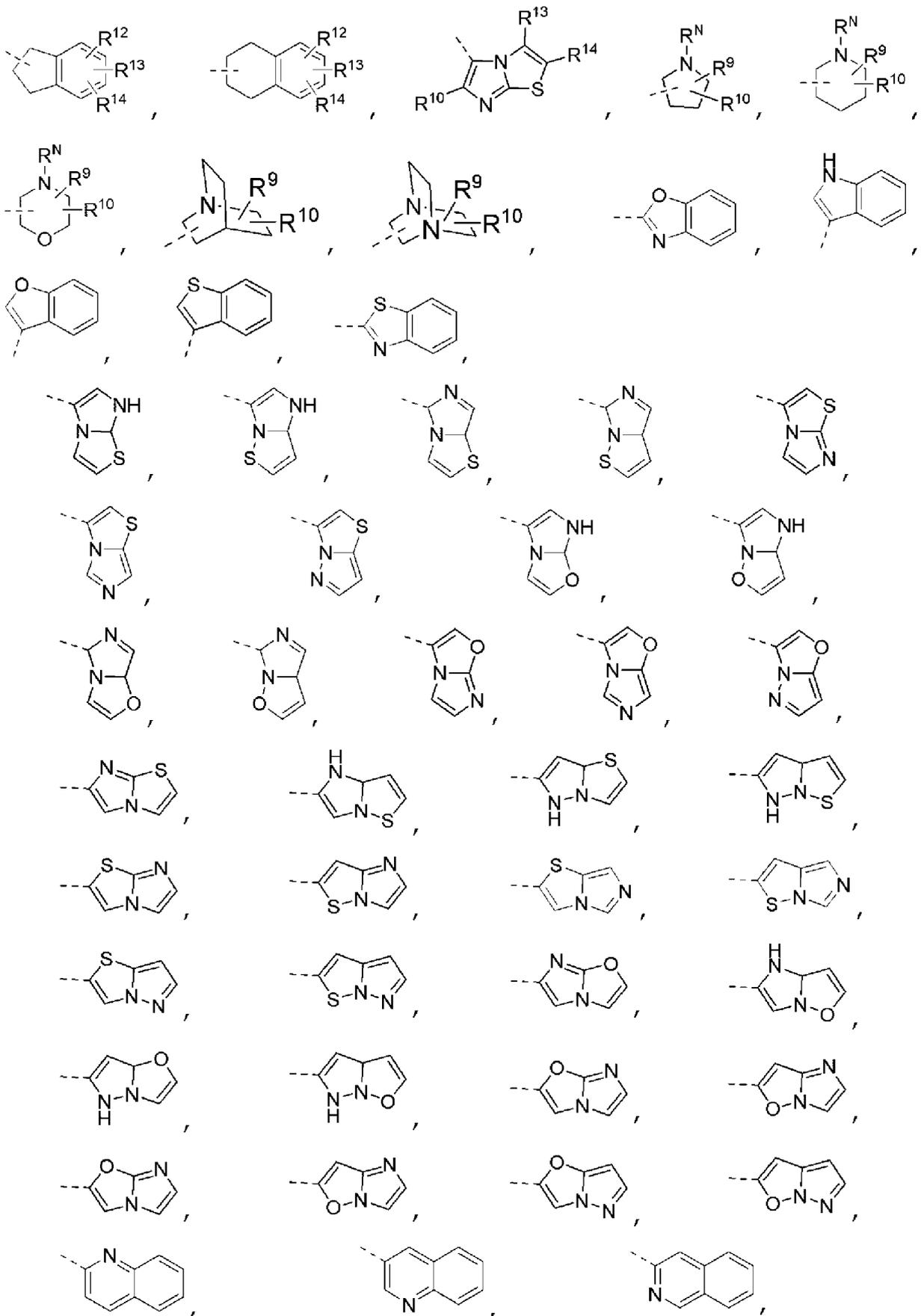
$L^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{CO}$ - или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -;

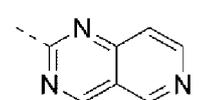
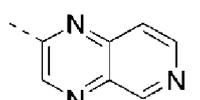
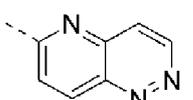
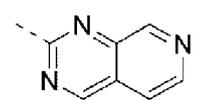
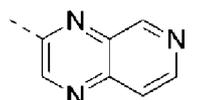
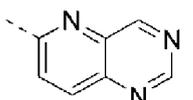
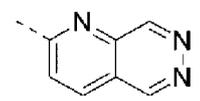
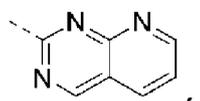
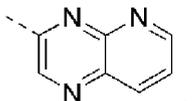
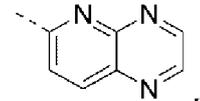
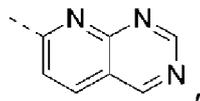
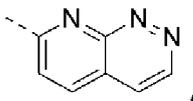
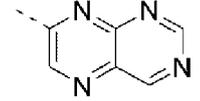
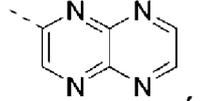
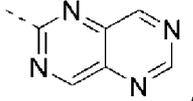
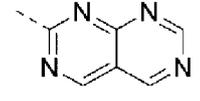
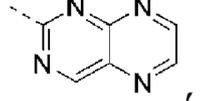
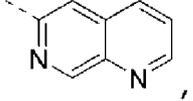
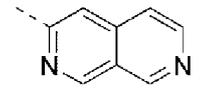
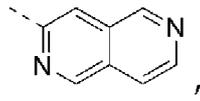
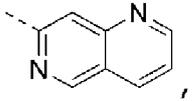
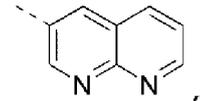
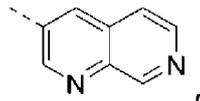
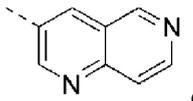
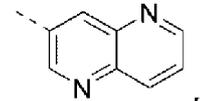
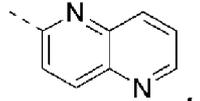
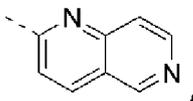
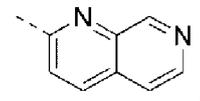
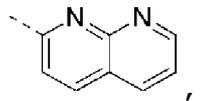
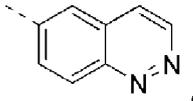
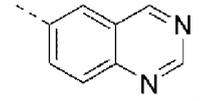
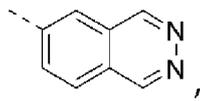
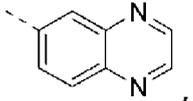
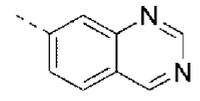
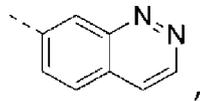
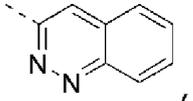
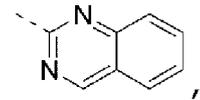
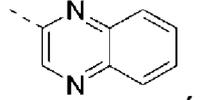
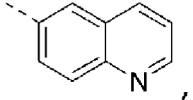
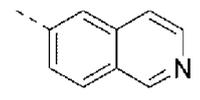
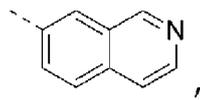
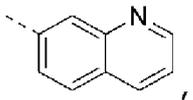
$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-\text{NR}^{\text{N}1}$ -,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2$ -,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2$ - или  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)$ -;

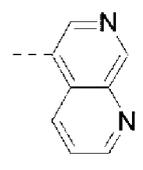
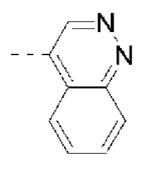
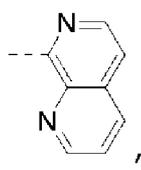
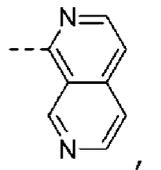
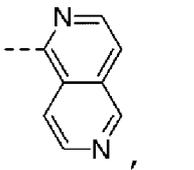
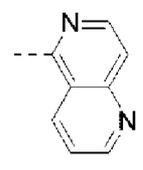
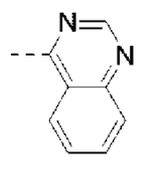
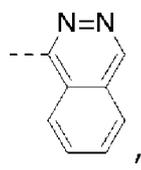
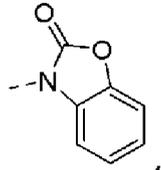
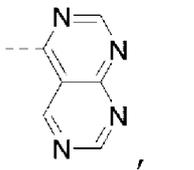
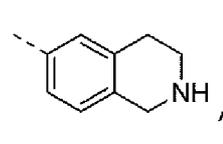
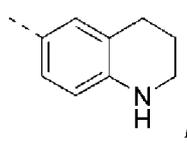
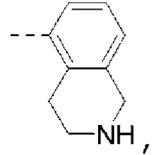
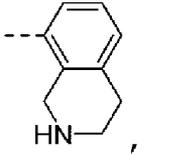
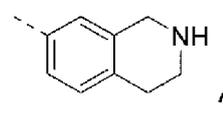
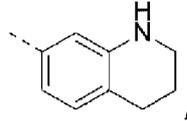
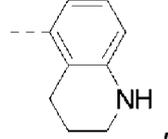
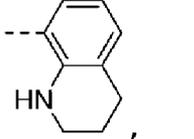
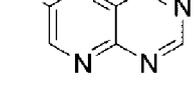
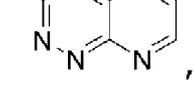
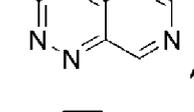
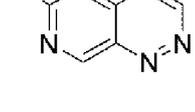
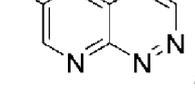
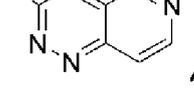
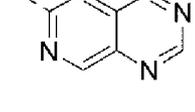
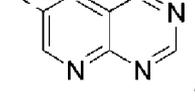
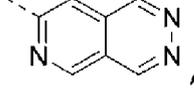
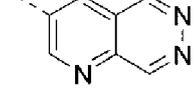
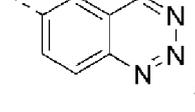
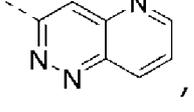
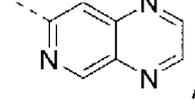
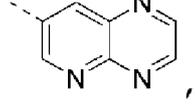
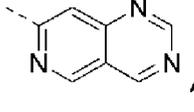
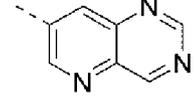
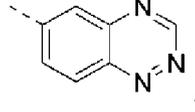
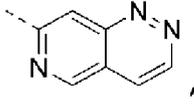
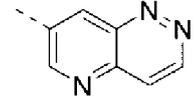
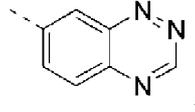
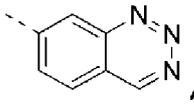
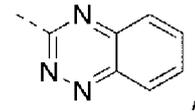
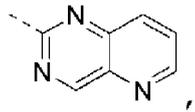
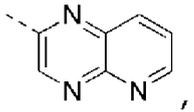


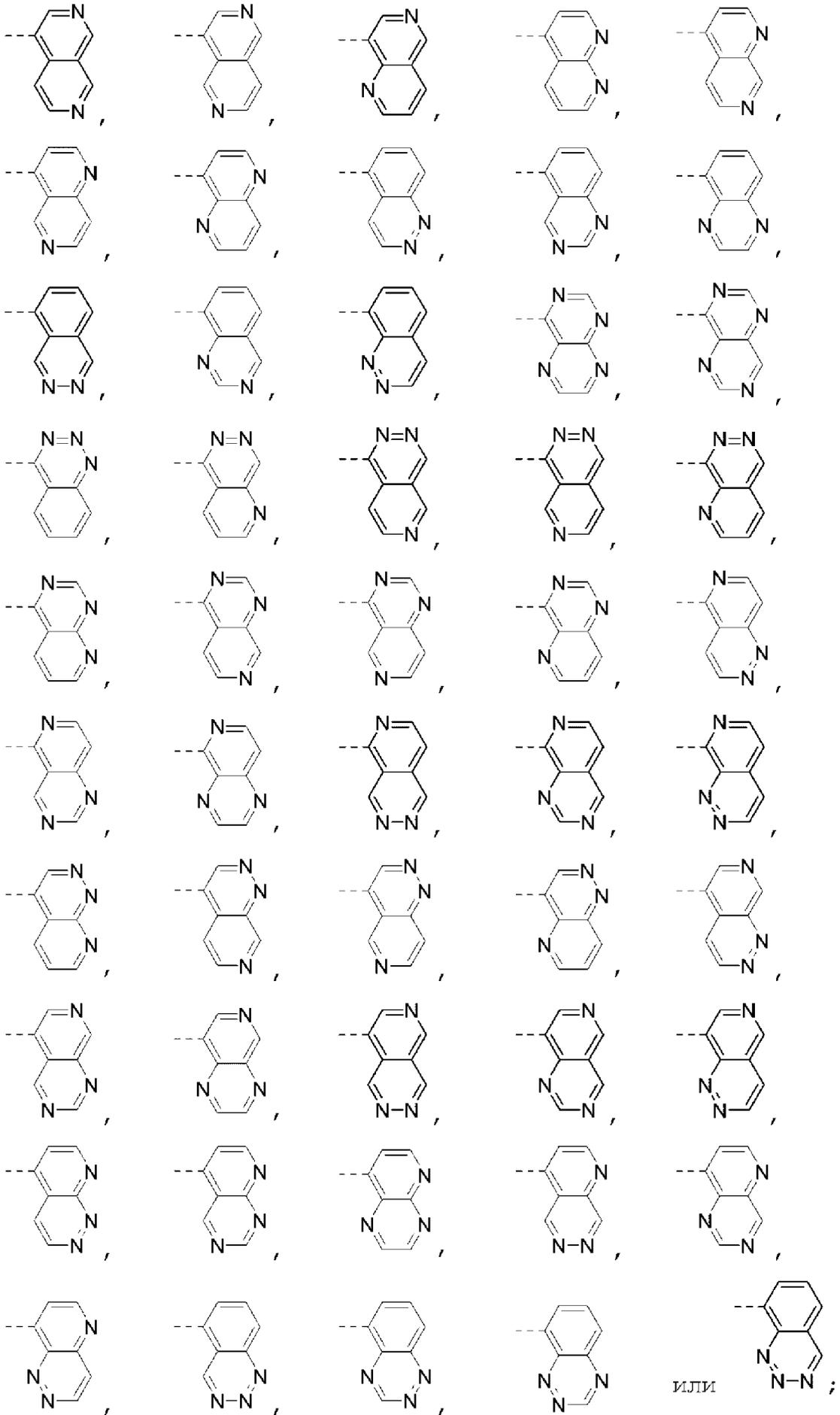
$R^2$  представляет собой











где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9$  -  $R^{14}$  и  $R^N$ ; и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11}$  -  $R^{13}$ ;

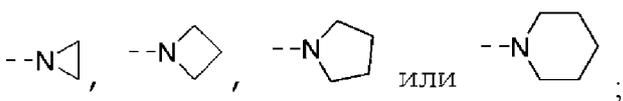
$R^3$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоизотвистил, адамантил, диамантил или гексаметилентетраминил, и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более С=С двойную связь (связи) и/или замещены одним или более  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$ ;

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

$R^4$  представляет собой - $R^5$ , -OR<sup>5</sup> или -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

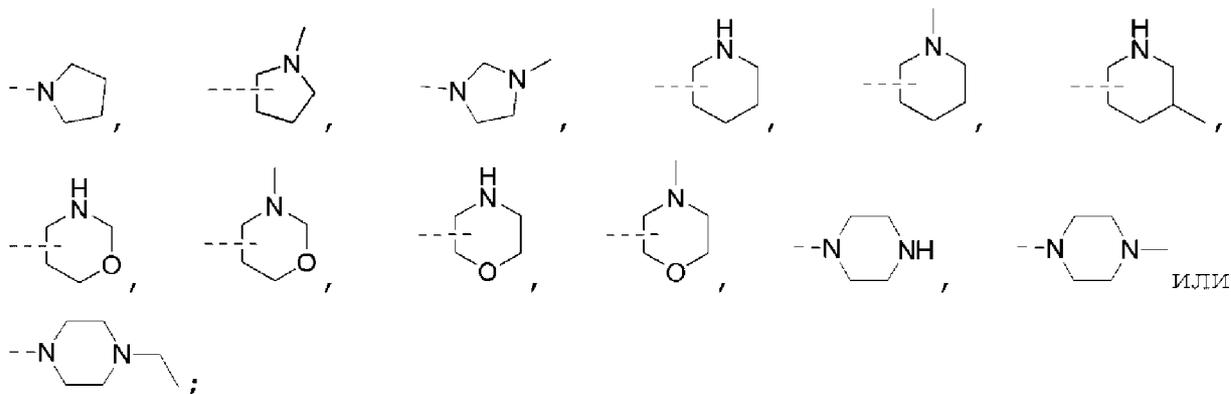
$R^5$  представляет собой -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-Ph, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -Ph, -CH<sub>2</sub>-Ph, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

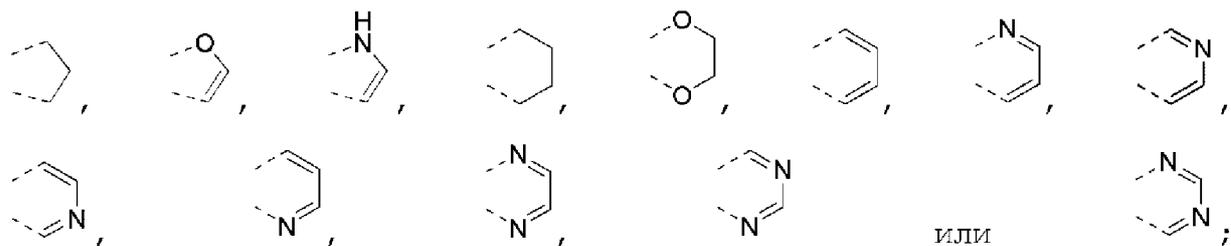
или -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> представляет собой  ;

каждый из  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COCF<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OOC-CH<sub>3</sub>, -OOC-CF<sub>3</sub>, -OOC-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OOC-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OOC-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OOC-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCF<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONH-

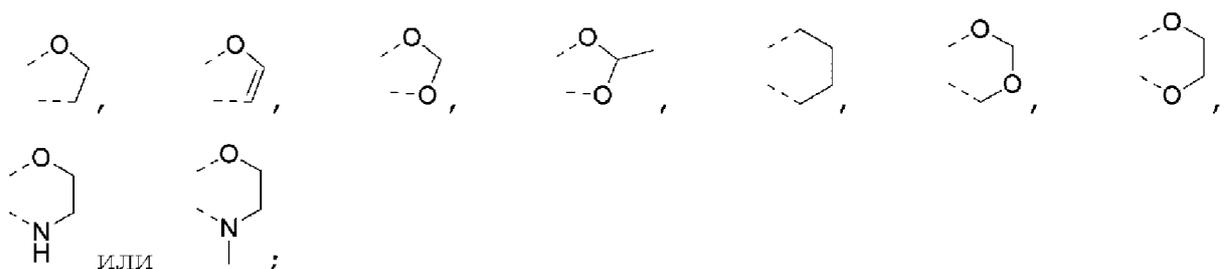
цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CON[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -CON[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH—цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, —CH=CH<sub>2</sub>, —CH<sub>2</sub>—CH=CH<sub>2</sub>, —C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, —CH=CH—CH<sub>3</sub>, —C≡CH, —C≡C—CH<sub>3</sub>, —CH<sub>2</sub>—C≡CH, —Ph, —O—Ph, —O—CH<sub>2</sub>—Ph,



или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> или R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:



или R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> или R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:

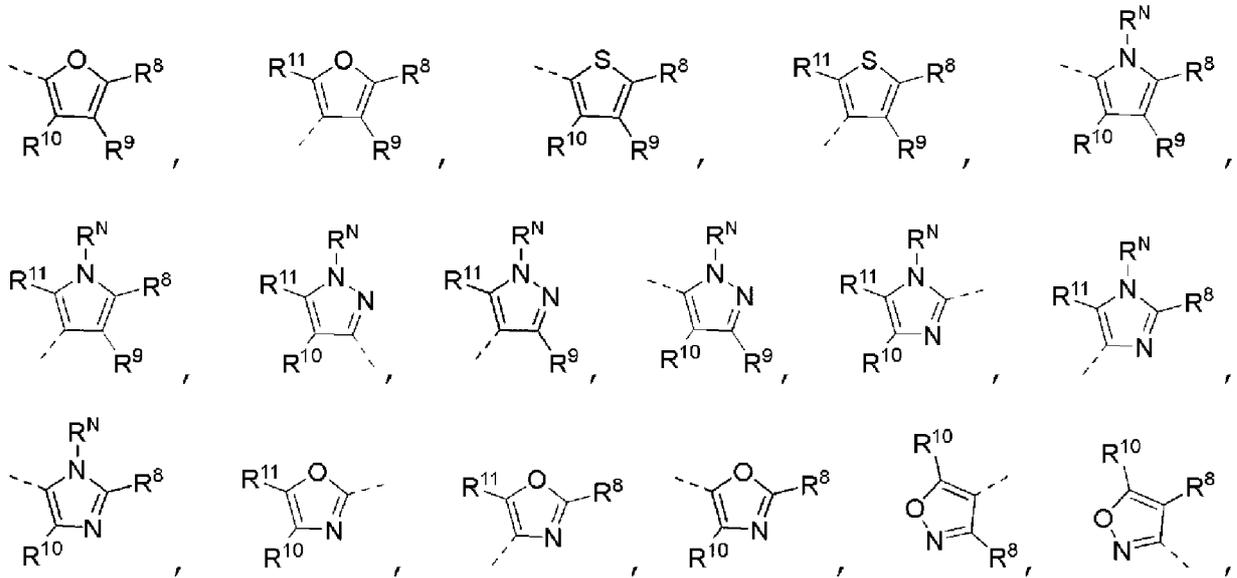


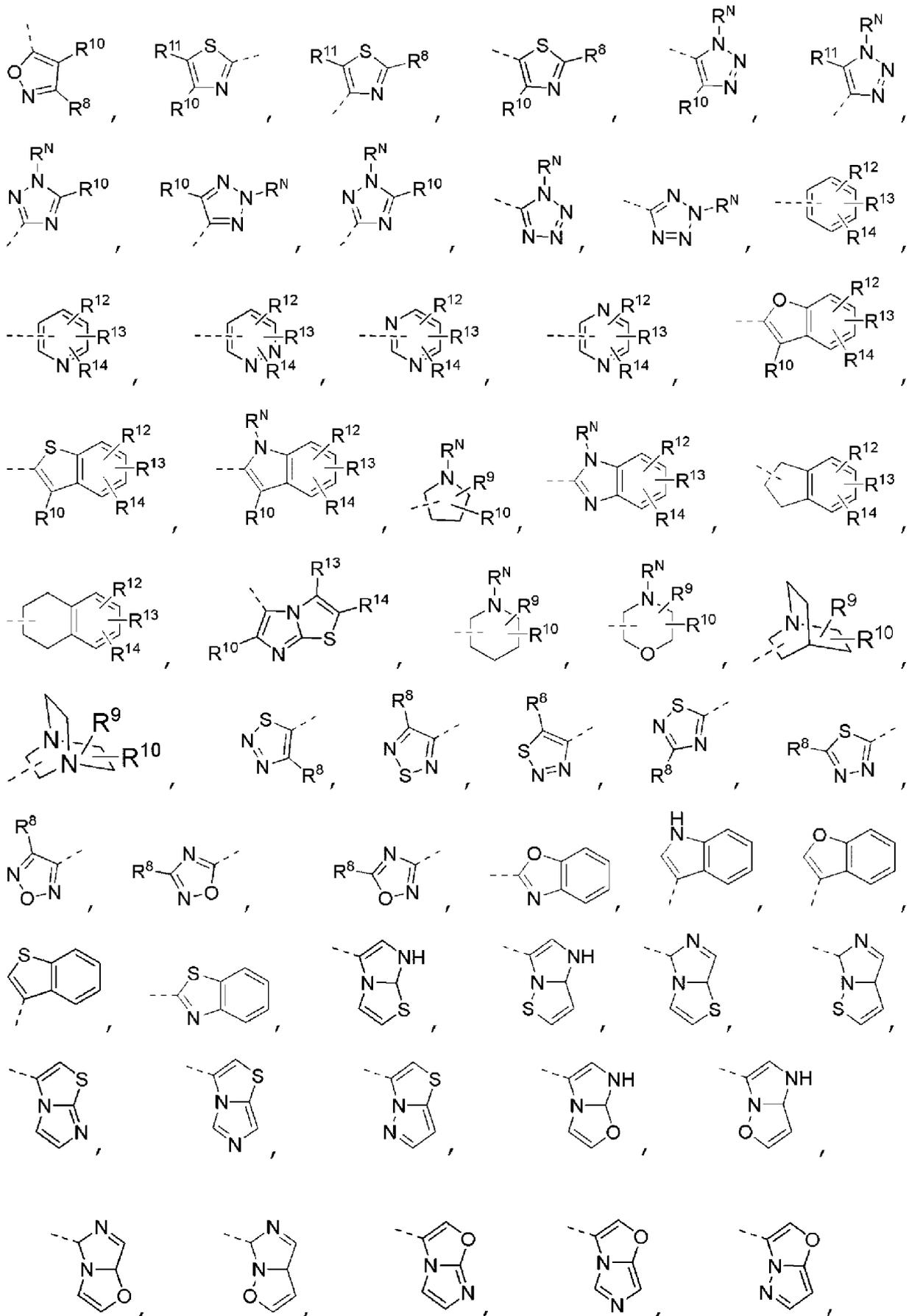
R<sup>N</sup> представляет собой -H, —CH<sub>3</sub>, —C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, —C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, —CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, —C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, —CH<sub>2</sub>—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, —CH(CH<sub>3</sub>)—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, —C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, —цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, —цикло-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, —цикло-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, —CH<sub>2</sub>—цикло-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, —CH<sub>2</sub>F, —CHF<sub>2</sub>, —CF<sub>3</sub>, —CH<sub>2</sub>Cl, —CH<sub>2</sub>Br, —CH<sub>2</sub>I, —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>F, —CH<sub>2</sub>—CHF<sub>2</sub>, —CH<sub>2</sub>—CF<sub>3</sub>, —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>Cl, —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>Br, —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>I, —CH<sub>2</sub>—CH=CH<sub>2</sub>, —CH<sub>2</sub>—C≡CH, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>Ph, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -SO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

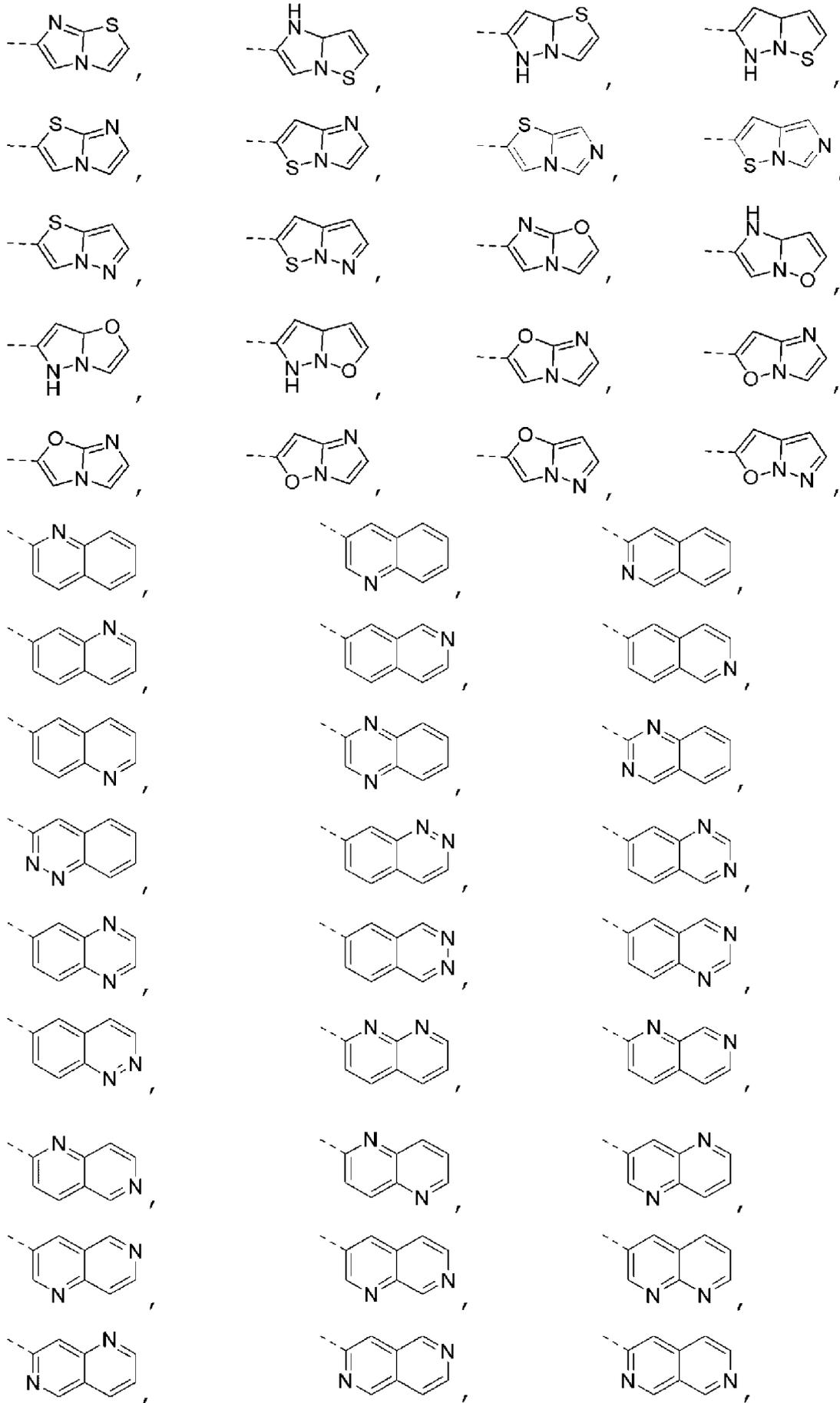
R<sup>N1</sup> представляет собой -H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

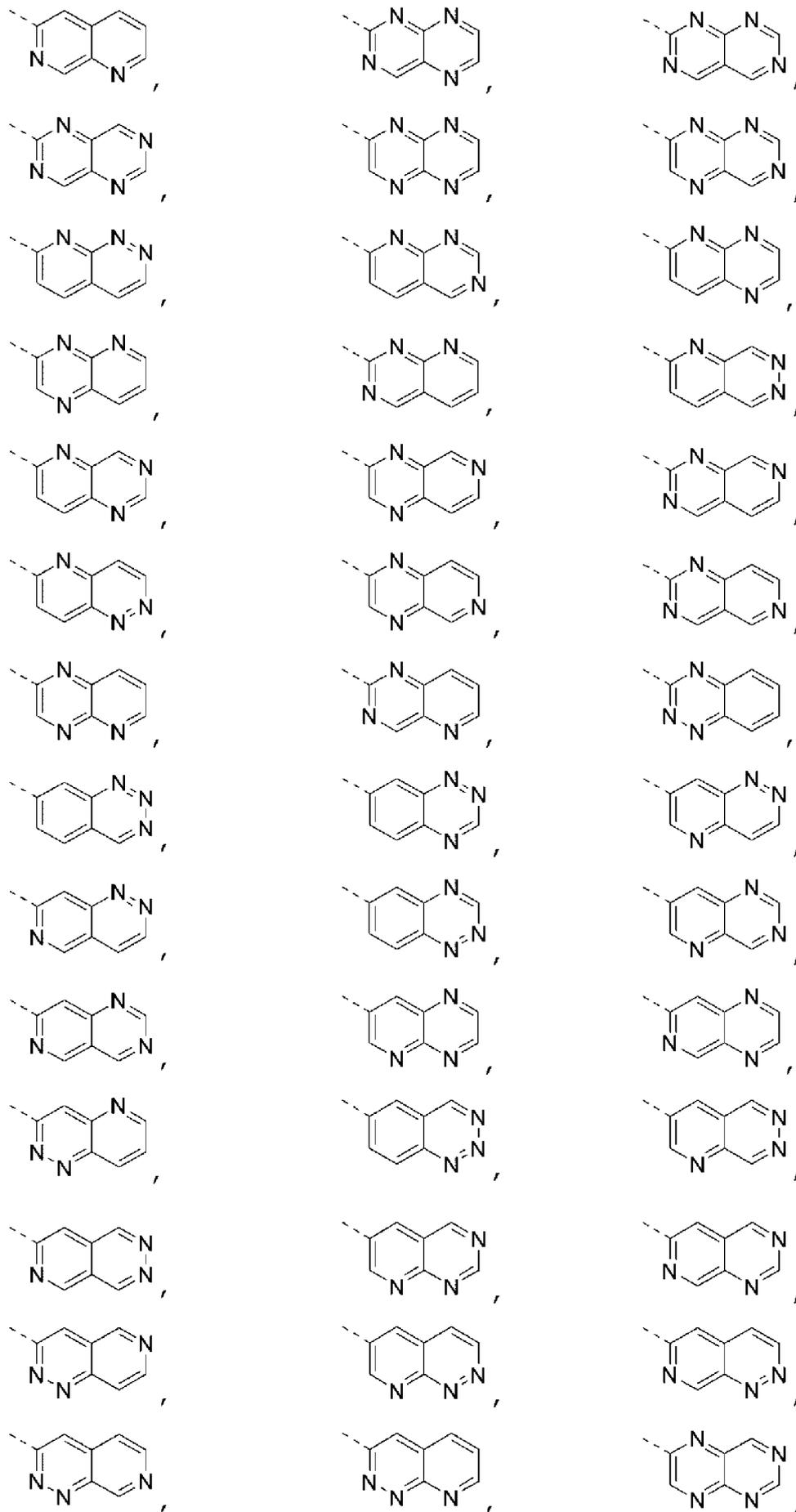
или к его диастереомеру, энантиомеру, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемату, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой соли.

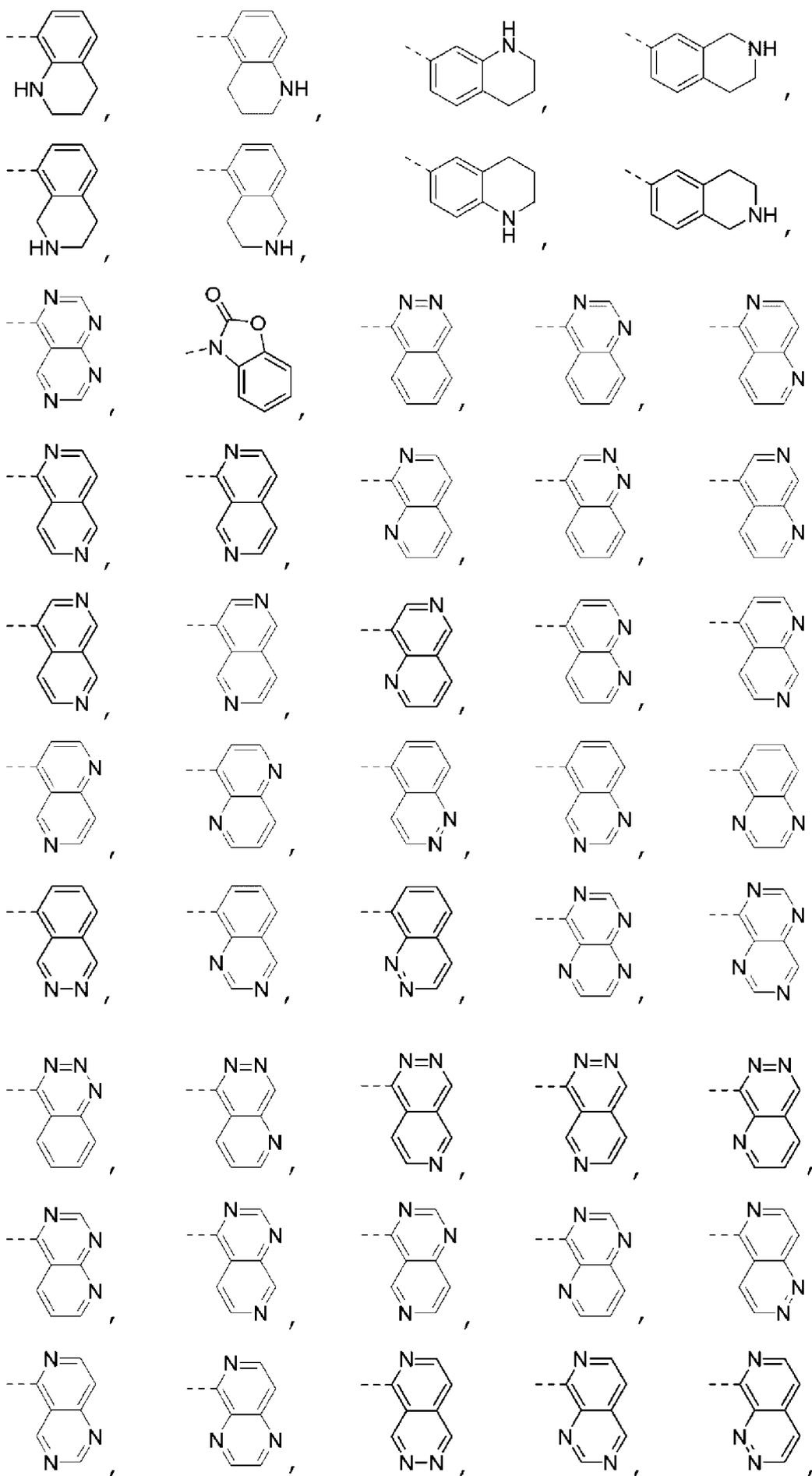
Предпочтительно когда во всех описанных в изобретении общих формулах  $R^2$  представляет собой

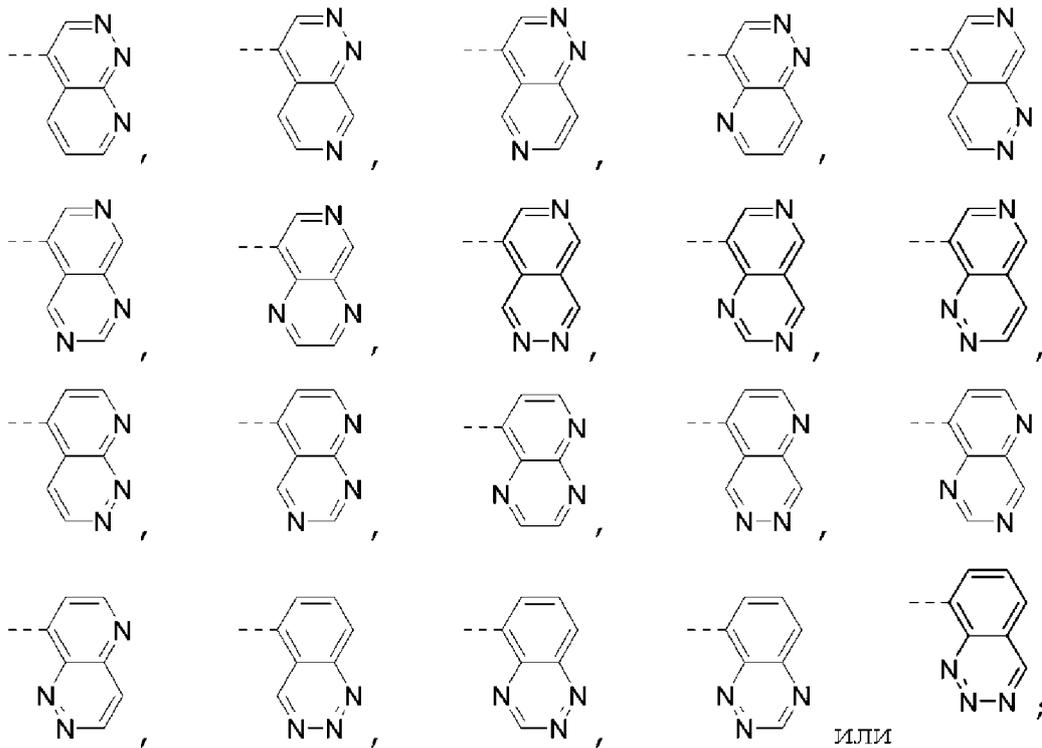






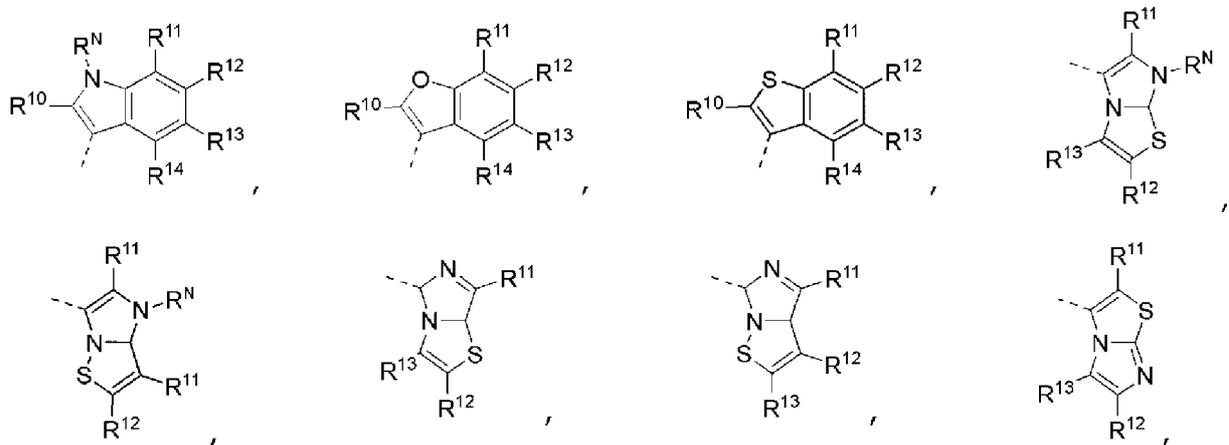


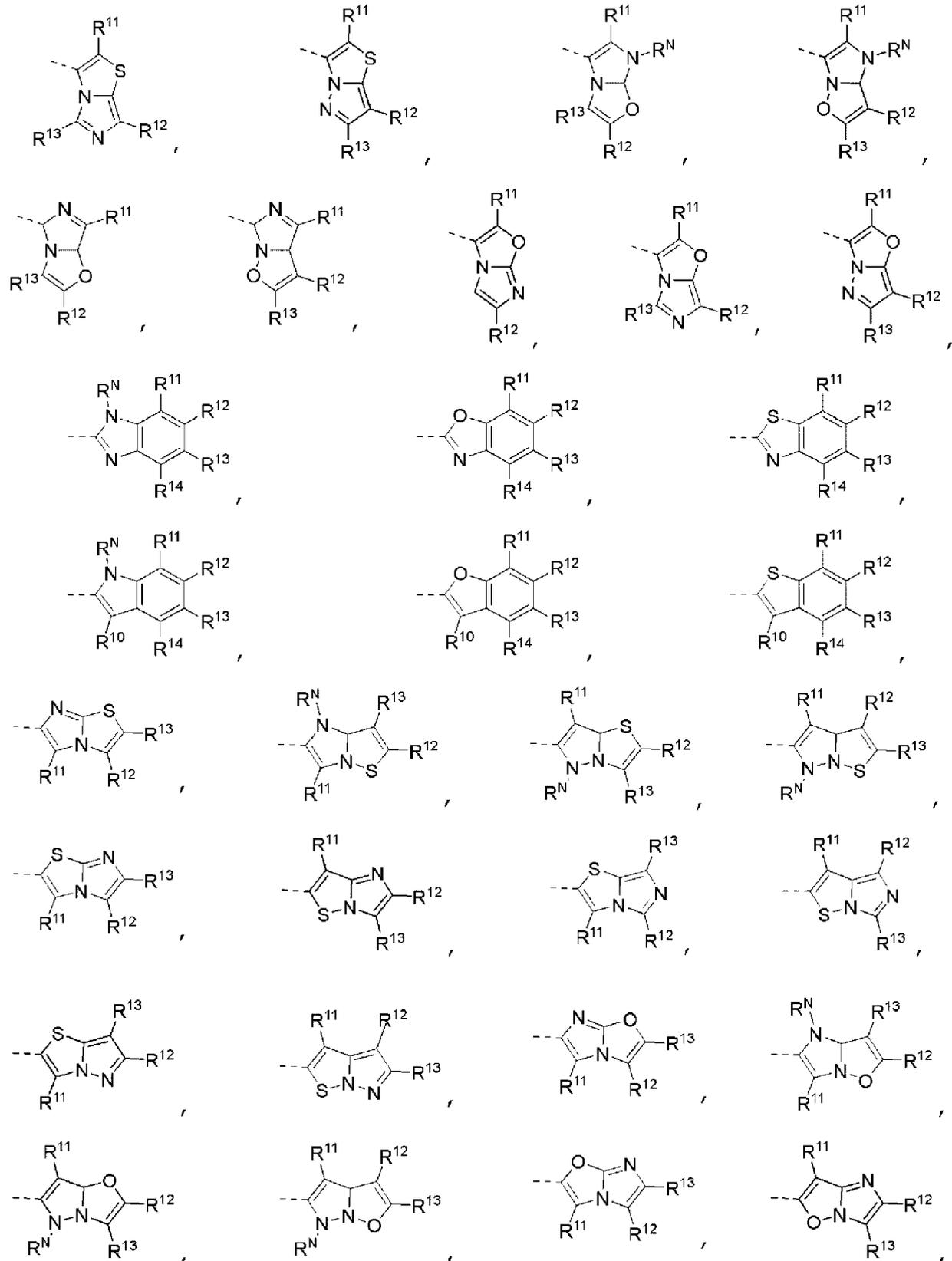


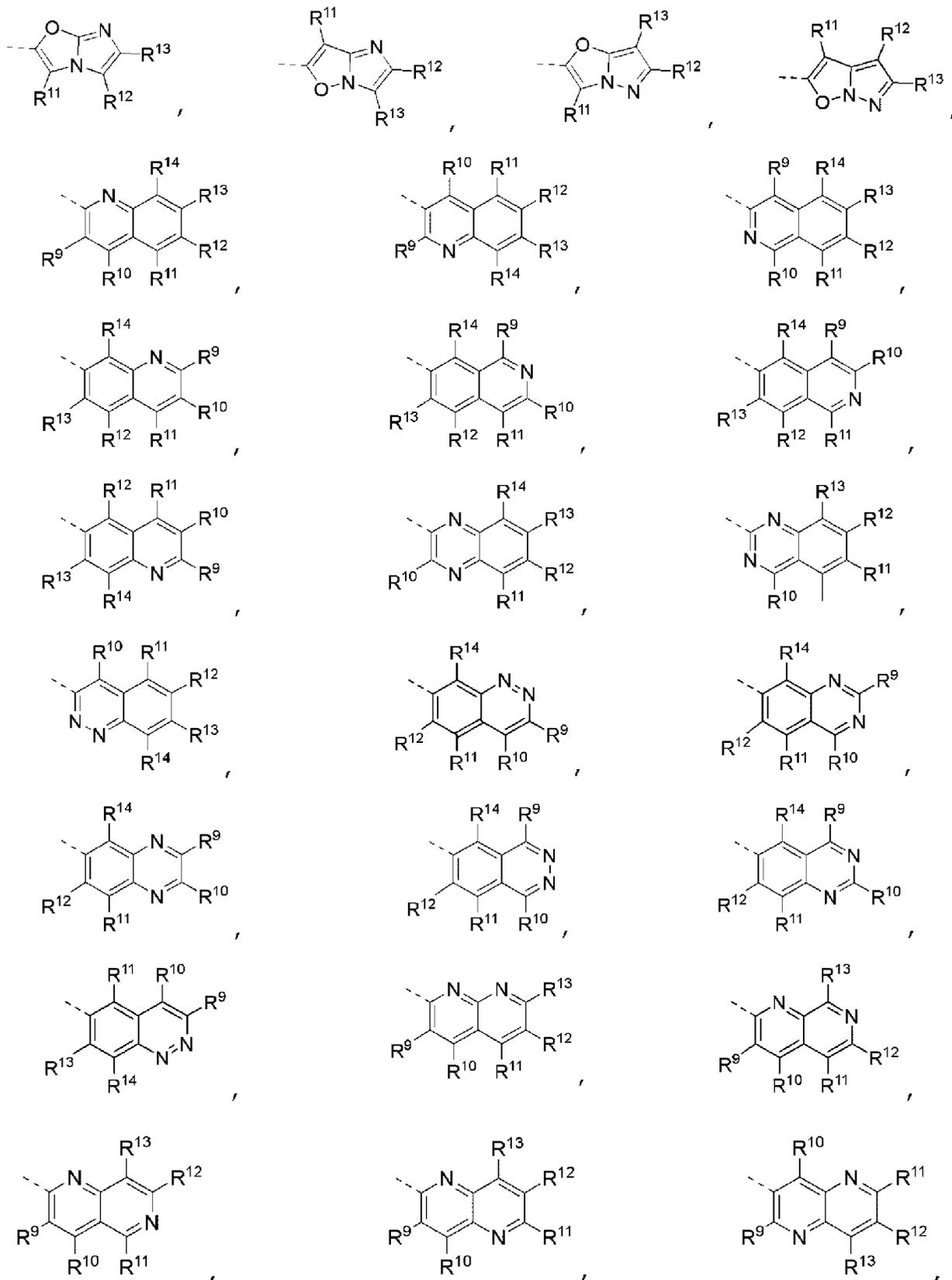


где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9 - R^{14}$  и  $R^N$ ; и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11} - R^{13}$  и заместители  $R^9 - R^{14}$  и  $R^N$  имеют значения, определенные в изобретении или в пункте 1 формулы изобретения.

Незамещенные бициклические остатки, которые могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9 - R^{14}$  и  $R^N$ , имеют следующую структуру, и заместители  $R^9 - R^{14}$  и  $R^N$  имеют значения, определенные в изобретении:

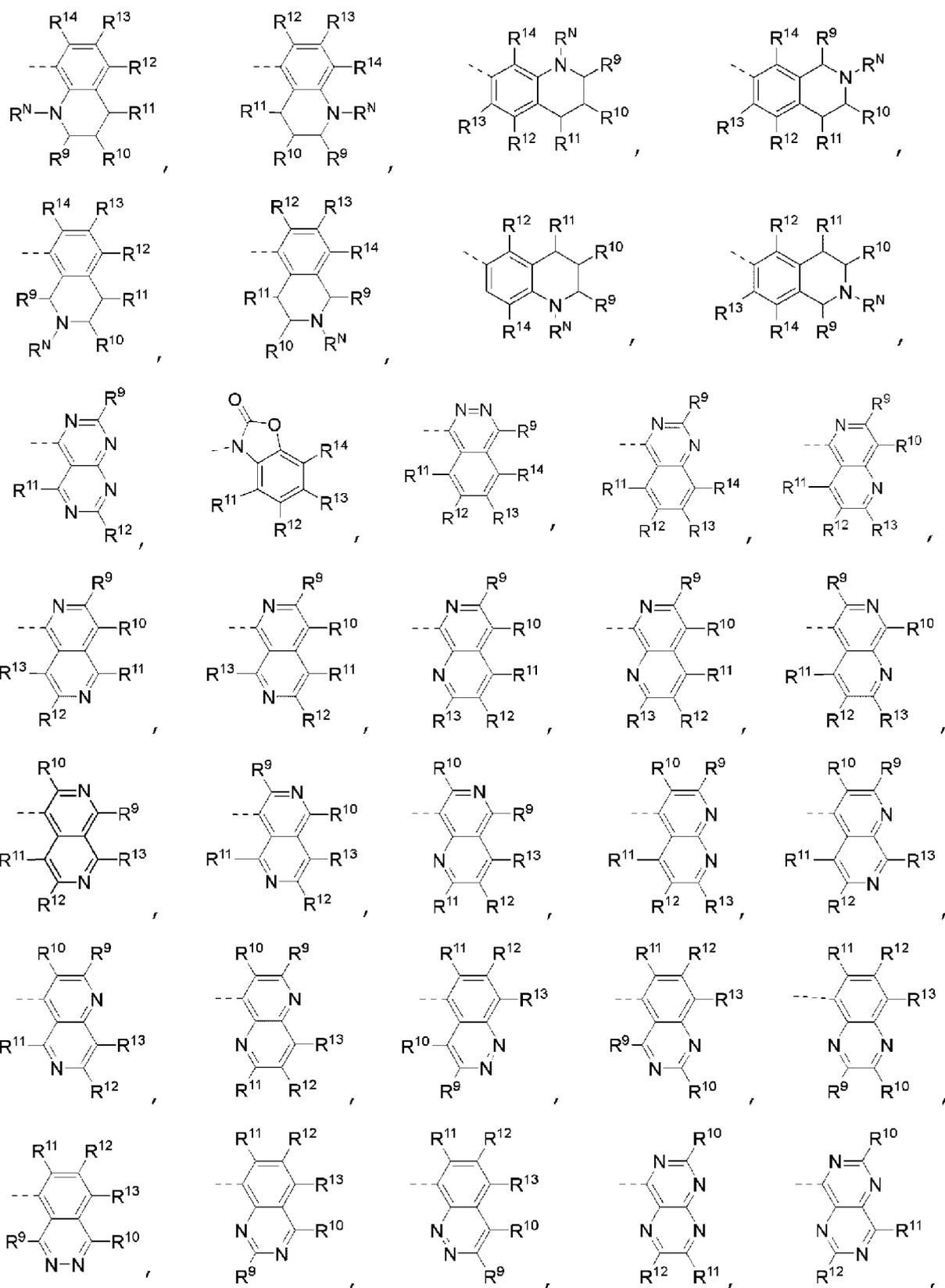


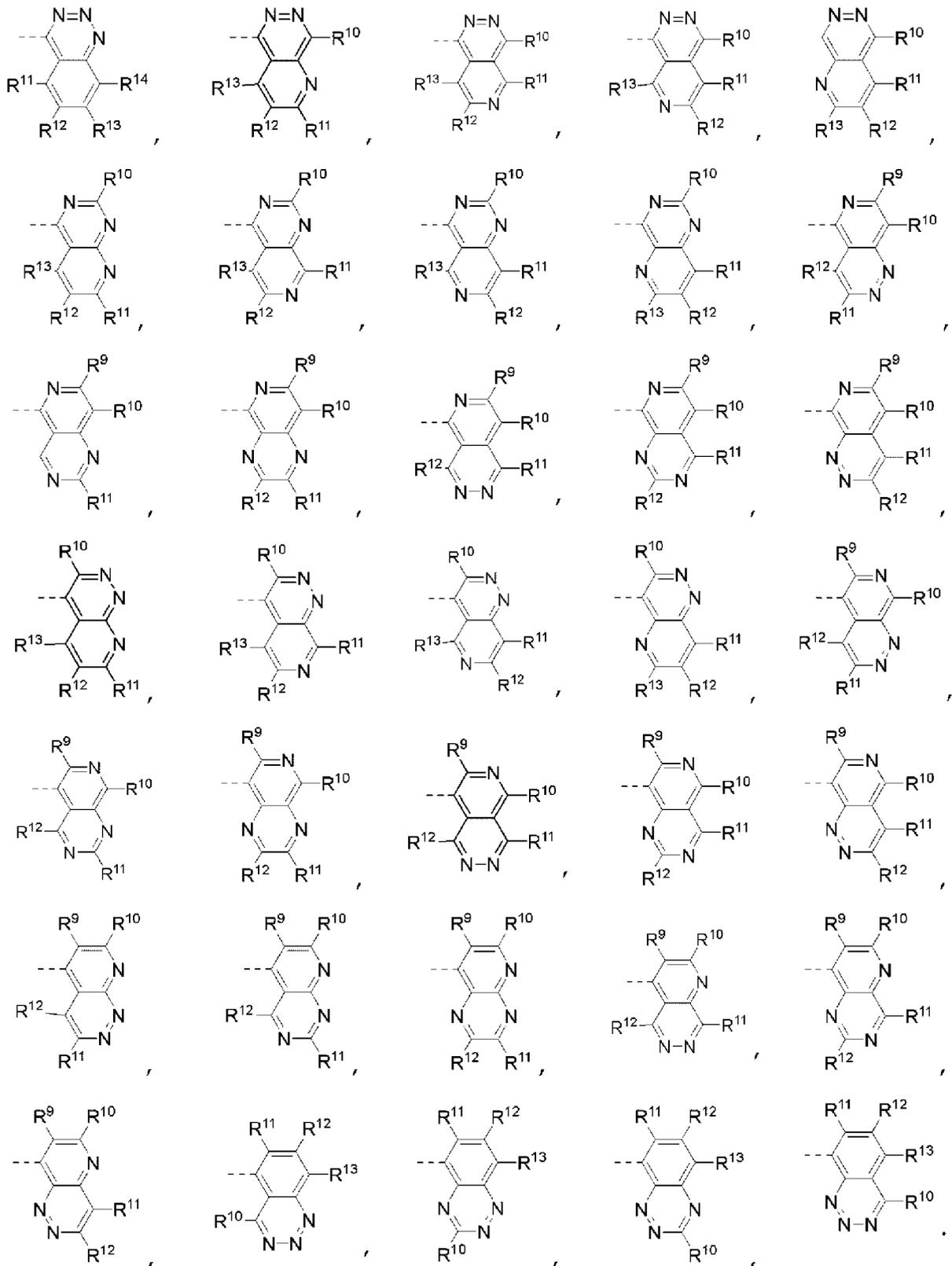






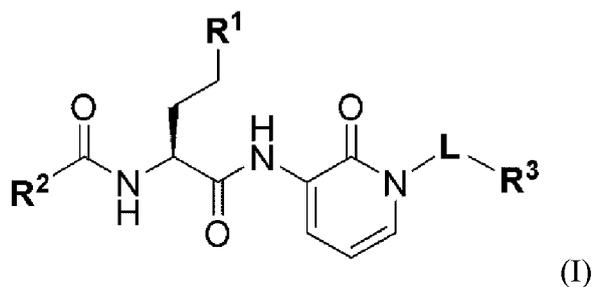






В одном варианте осуществления раскрытых в изобретении соединений по изобретению, L представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{NCH}_3-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ .

Предпочтительными являются соединения формулы (I),

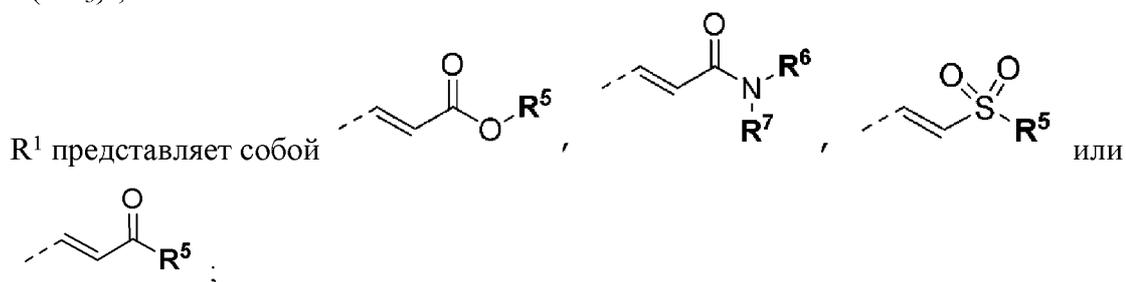


где

L представляет собой  $-L^1-L^2-$ ;

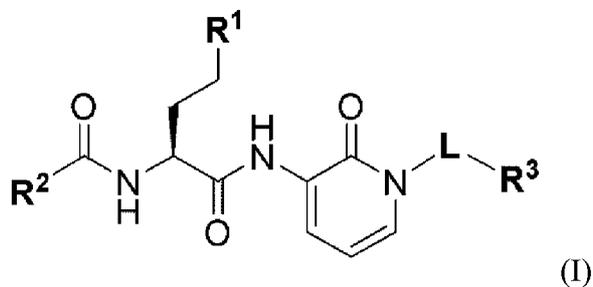
$L^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ , представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ;

$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-\text{NR}^{\text{N}1}$ -,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;



и  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  -  $R^7$  и  $R^{\text{N}1}$  имеют значения, определенные выше.

Предпочтительными являются соединения формулы (I),

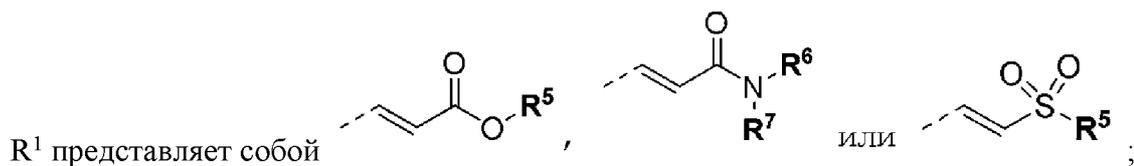


где

L представляет собой  $-L^1-$  или  $-L^1-L^2-$ ; предпочтительно,  $-L^1-L^2-$ ;

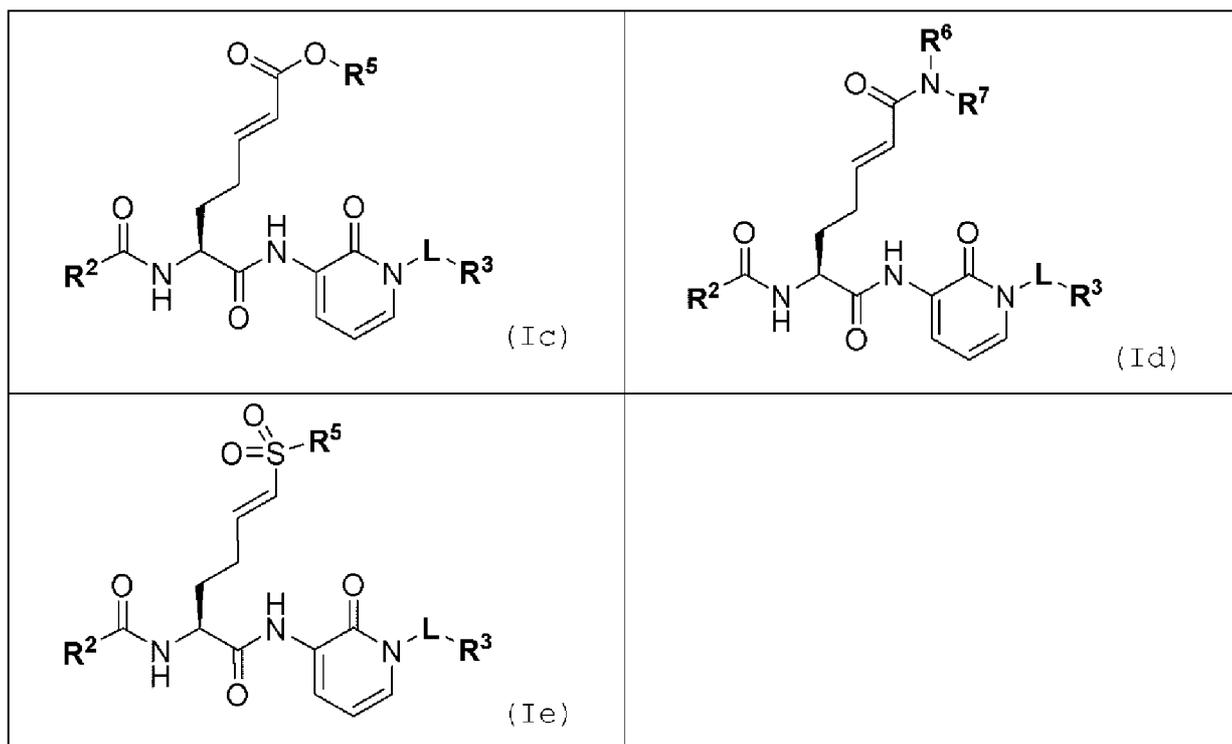
$L^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ;

$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-\text{NR}^{\text{N}1}$ -,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;



и  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  -  $R^7$  и  $R^{\text{N}1}$  имеют значения, определенные выше.

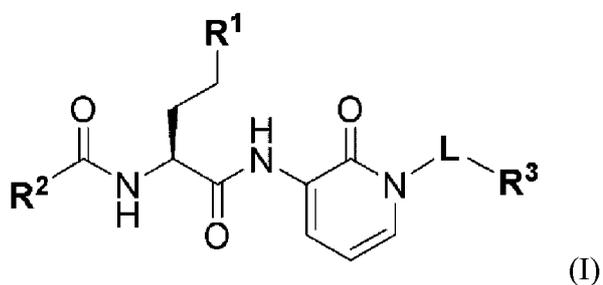
Еще более предпочтительными являются соединения любой одной из формул (Ic), (Id) и (Ie):



где

L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup> - R<sup>7</sup> имеют значения, определенные выше.

Кроме того, предпочтительными являются соединения формулы (I)



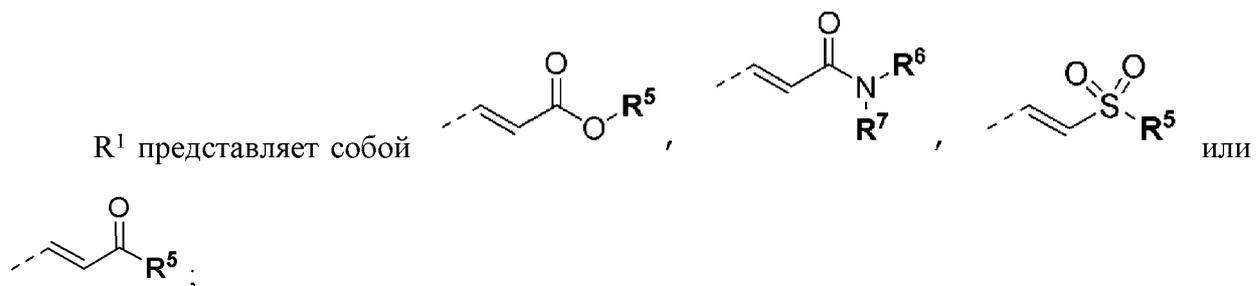
где

L представляет собой -L<sup>1</sup>- или -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, предпочтительно, -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-;

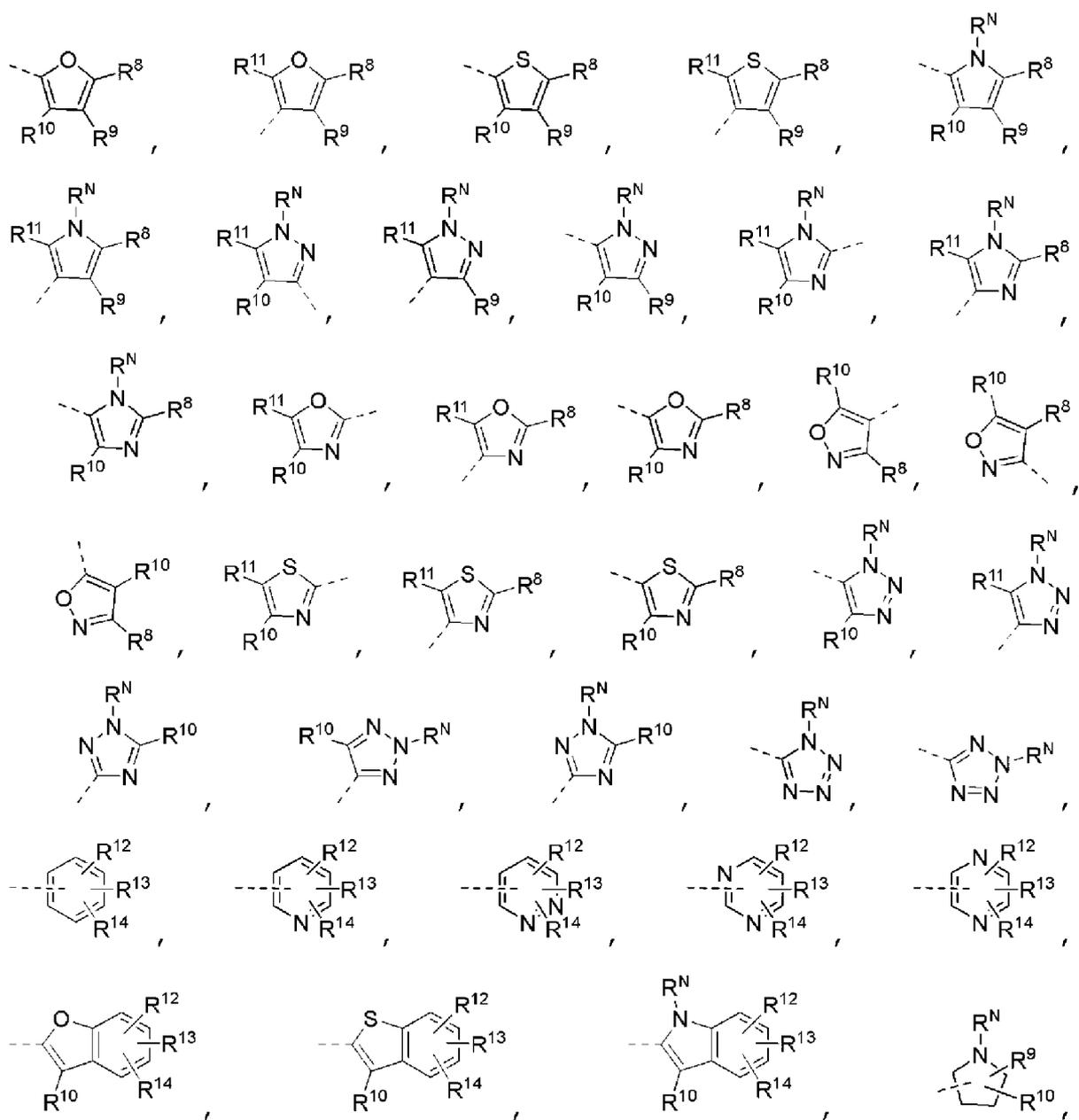
L<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CO- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-;

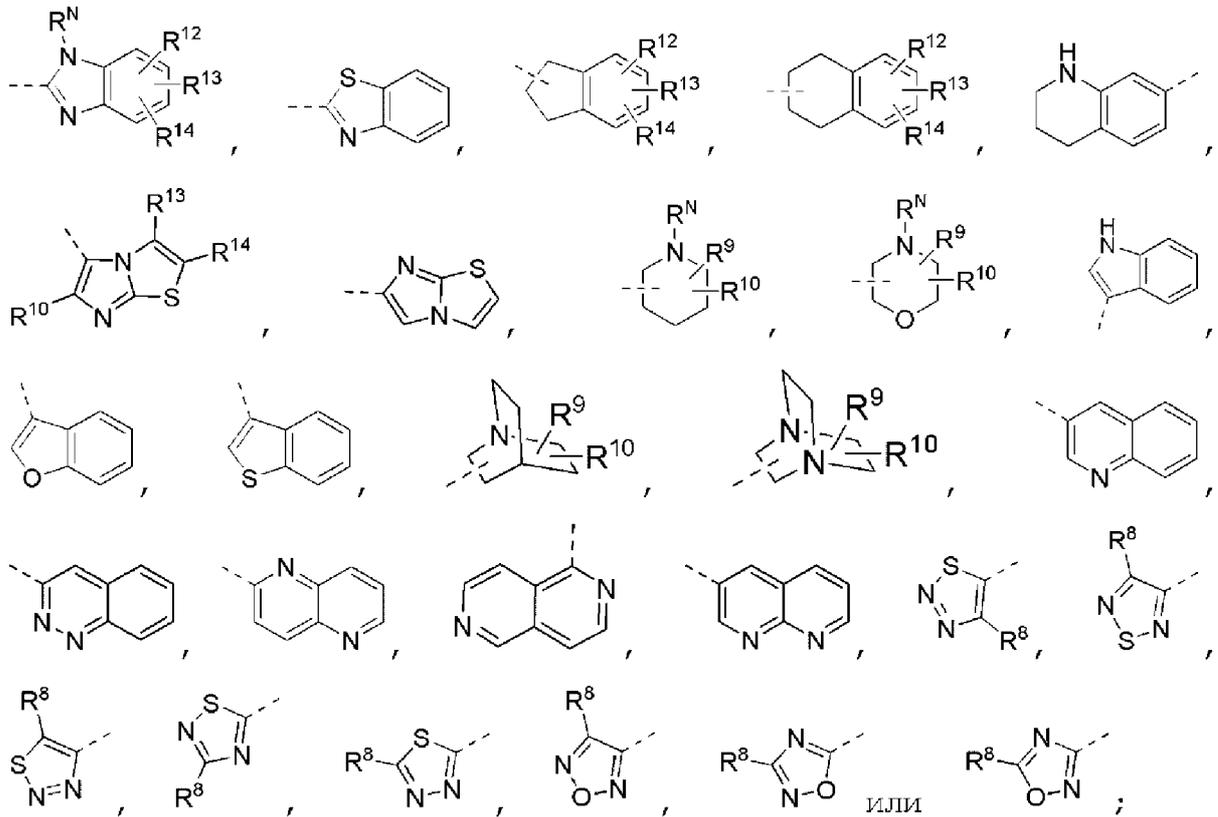
L<sup>2</sup> представляет собой химическую связь, -NR<sup>N1</sup>-, -NR<sup>N1</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>N1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- или -NR<sup>N1</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-;

R<sup>1</sup> представляет собой



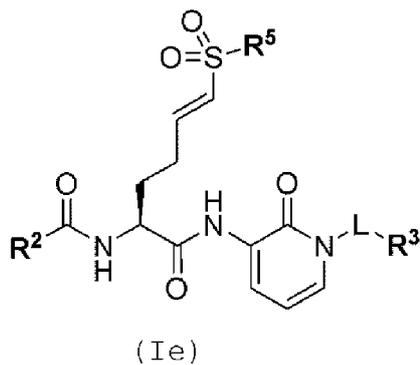
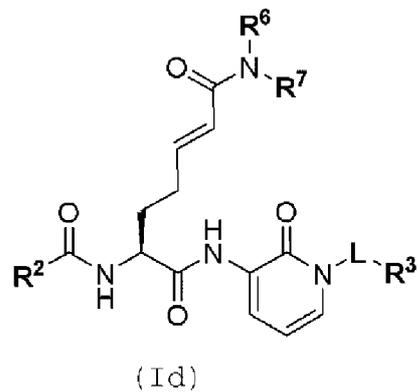
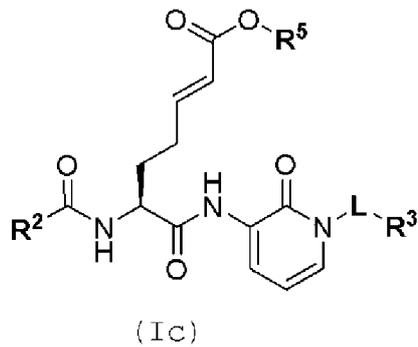
R<sup>2</sup> представляет собой





где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9 - R^{14}$  и  $R^N$ , и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11} - R^{13}$ , и  $R^5 - R^{14}$ ,  $R^N$  и  $R^{N1}$  имеют значения, определенные в изобретении.

Кроме того, предпочтительными являются соединения по любой одной из формул (Ic) - (Ie)



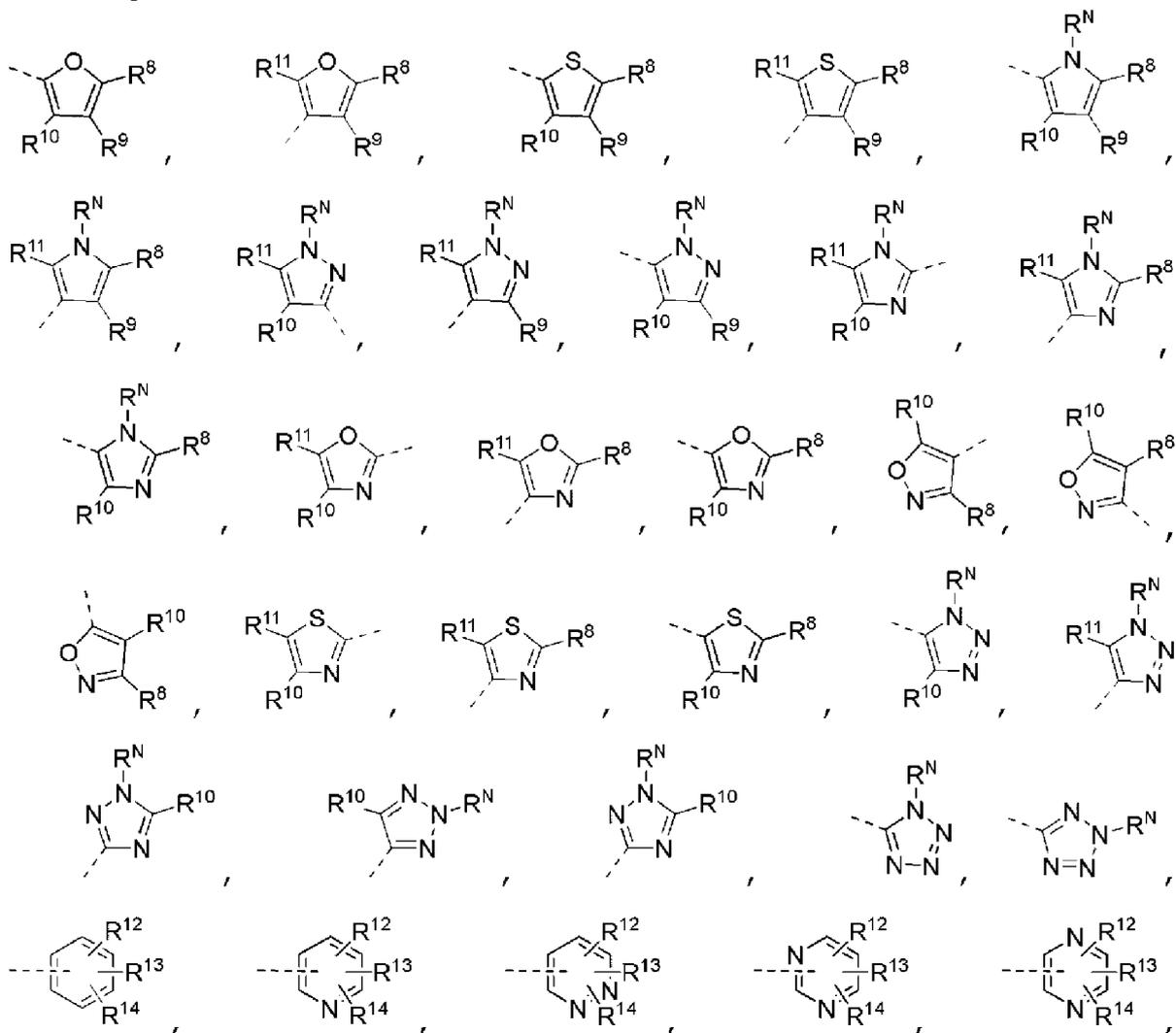
где

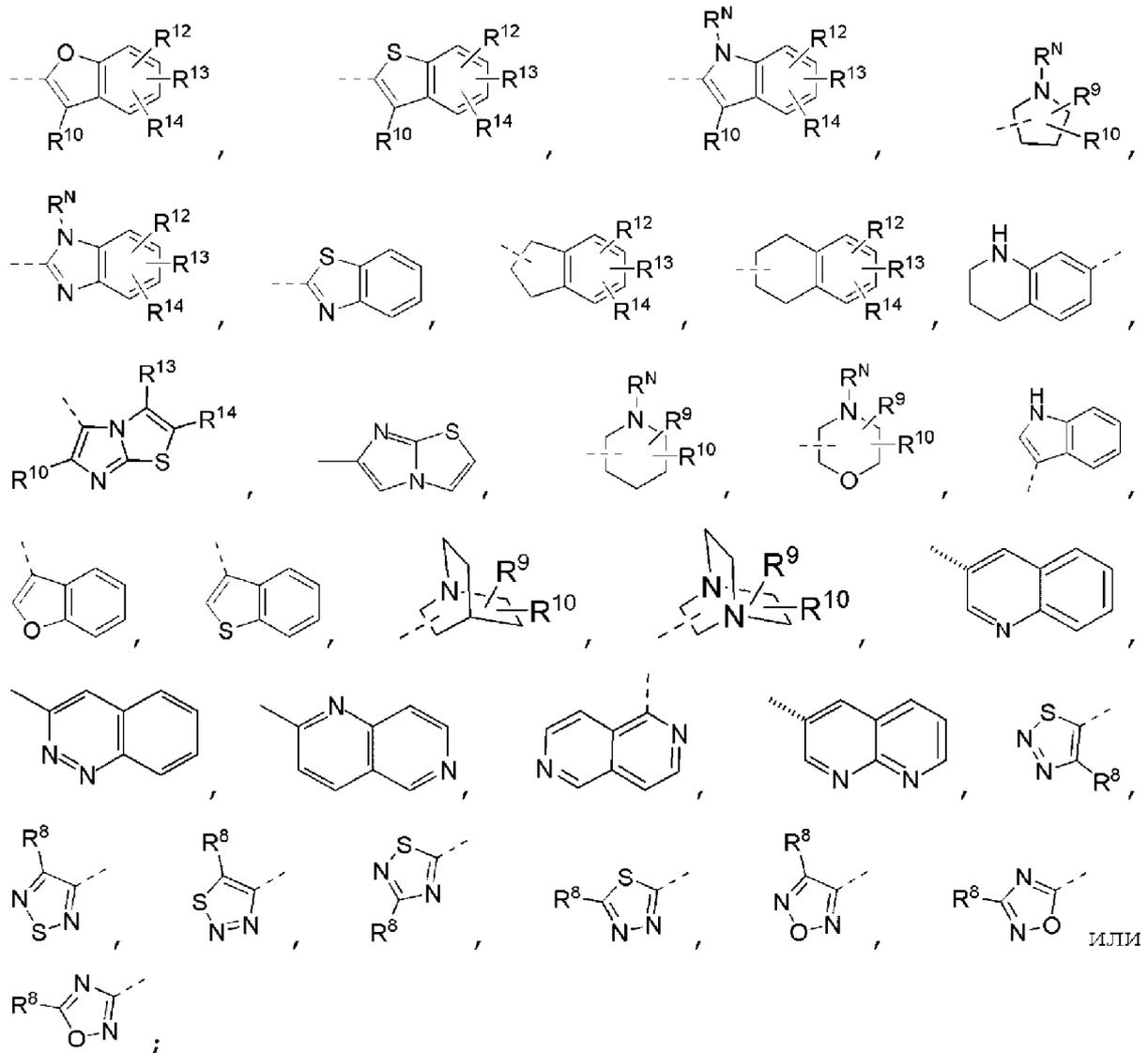
L представляет собой  $-L^1-$  или  $-L^1-L^2-$ , предпочтительно,  $-L^1-L^2-$ ;

$L^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ;

$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-\text{NR}^{\text{N}1}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

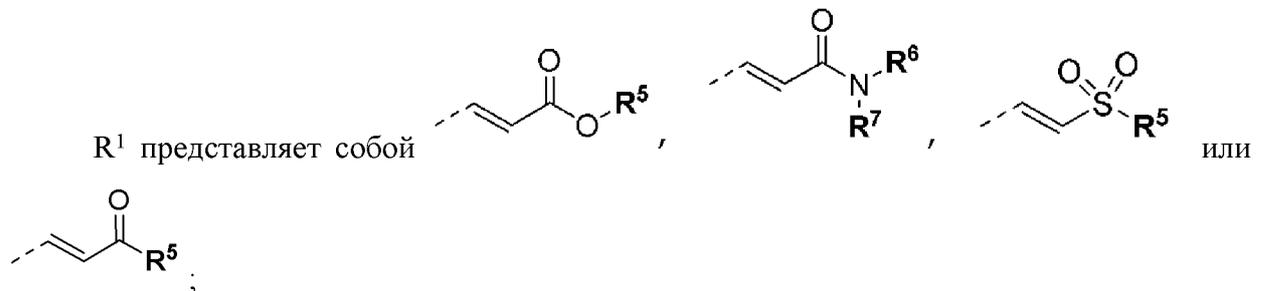
$R^2$  представляет собой





где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9$ - $R^{14}$  и  $R^N$ , и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11}$ - $R^{13}$ , и  $R^5$ - $R^{14}$ ,  $R^N$  и  $R^{N1}$  имеют значения, определенные в изобретении.

Более предпочтительным является соединение формулы (I), где



$L$  представляет собой  $-L^1-L^2-$ ;

$L^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ;

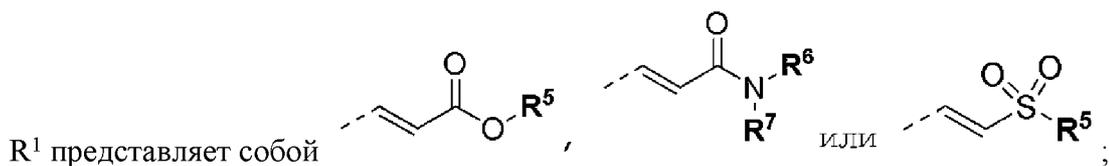
$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-\text{NR}^{N1}-$ ,  $-\text{NR}^{N1}\text{CH}_2-$  или  $-\text{NR}^{N1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

$R^3$  представляет собой бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, 4-гомоизотвистил, адамантил или диамантил, и упомянутые выше

остатки необязательно содержат одну или более C=C двойную связь (связи) и/или необязательно замещены одним или более R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> и R<sup>e</sup>;

и R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>N1</sup> имеют значения, определенные выше.

Более предпочтительным является соединение формулы (I), где



L представляет собой -L<sup>1</sup>- или -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, предпочтительно, -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-;

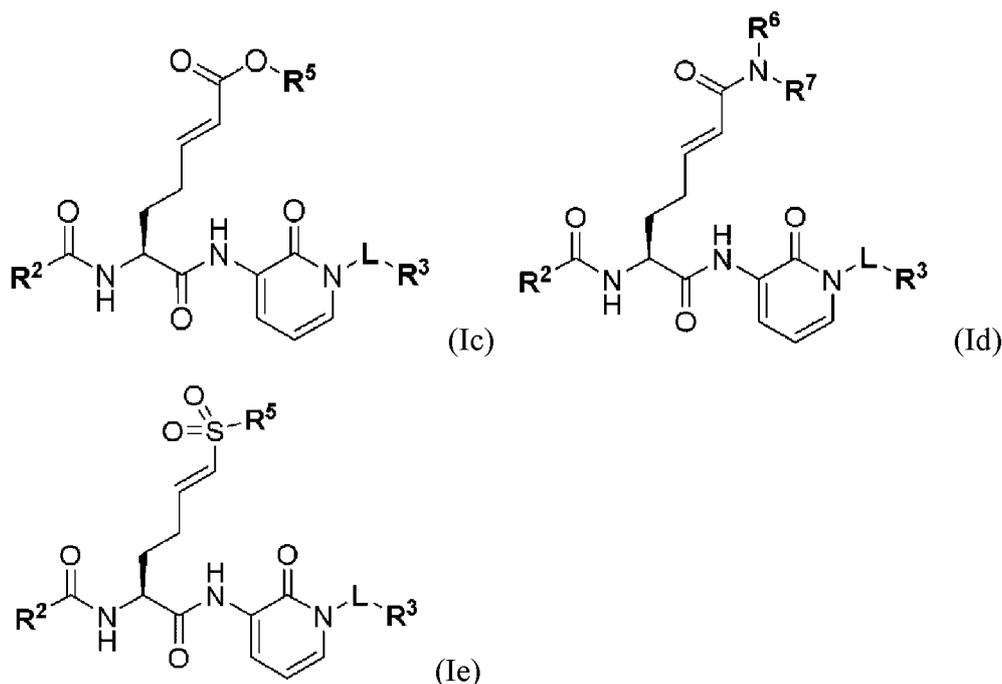
L<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CO-;

L<sup>2</sup> представляет собой химическую связь, -NR<sup>N1</sup>-, -NR<sup>N1</sup>CH<sub>2</sub>- или -NR<sup>N1</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-;

R<sup>3</sup> представляет собой бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, 4-гомоизотвистил, адамантил или диамантил, и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более C=C двойную связь (связи) и/или необязательно замещены одним или более R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> и R<sup>e</sup>;

и R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> и R<sup>N1</sup> имеют значения, определенные выше.

Также предпочтительным является соединение любой одной из формул (Ic) - (Ie):



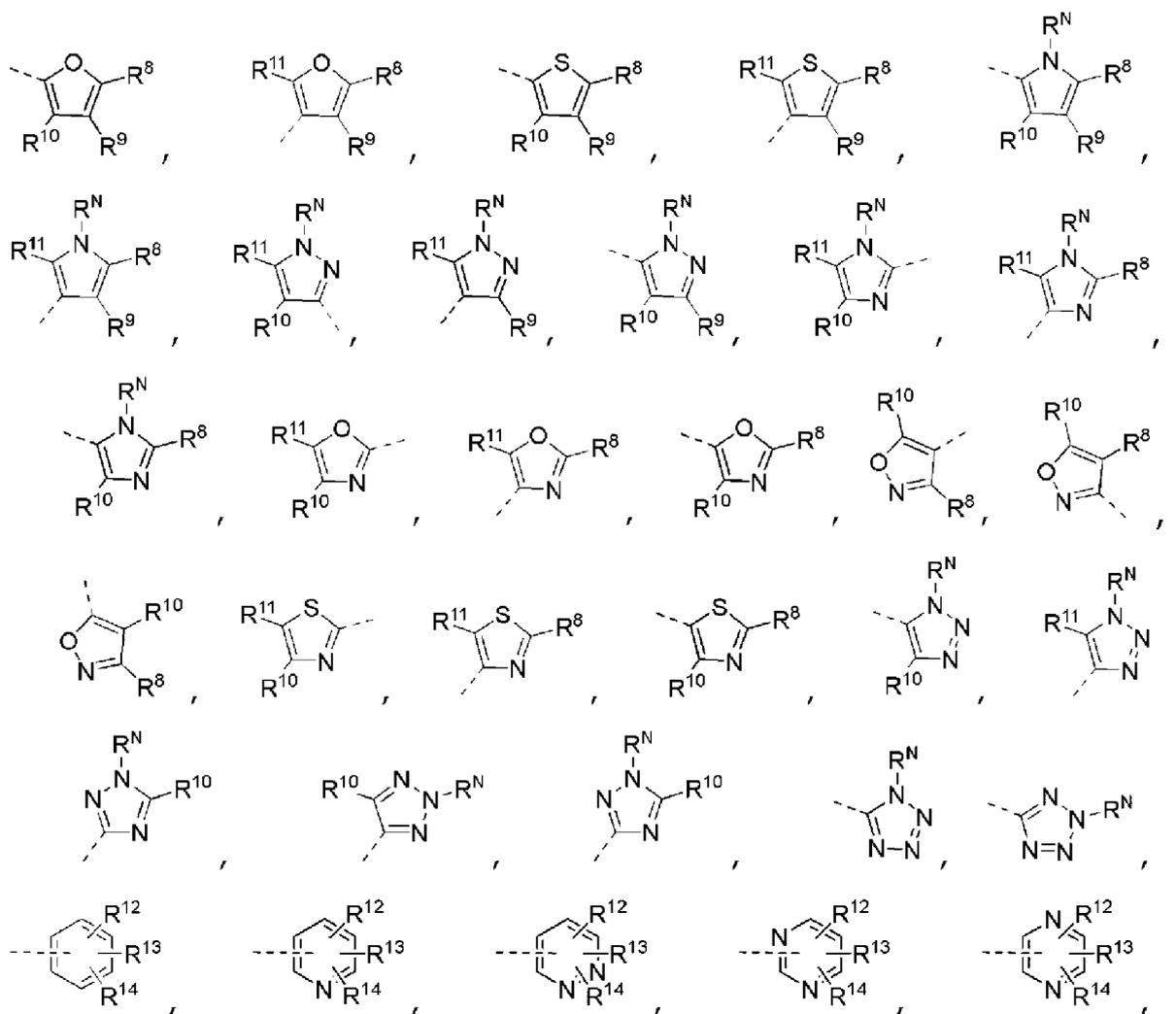
где

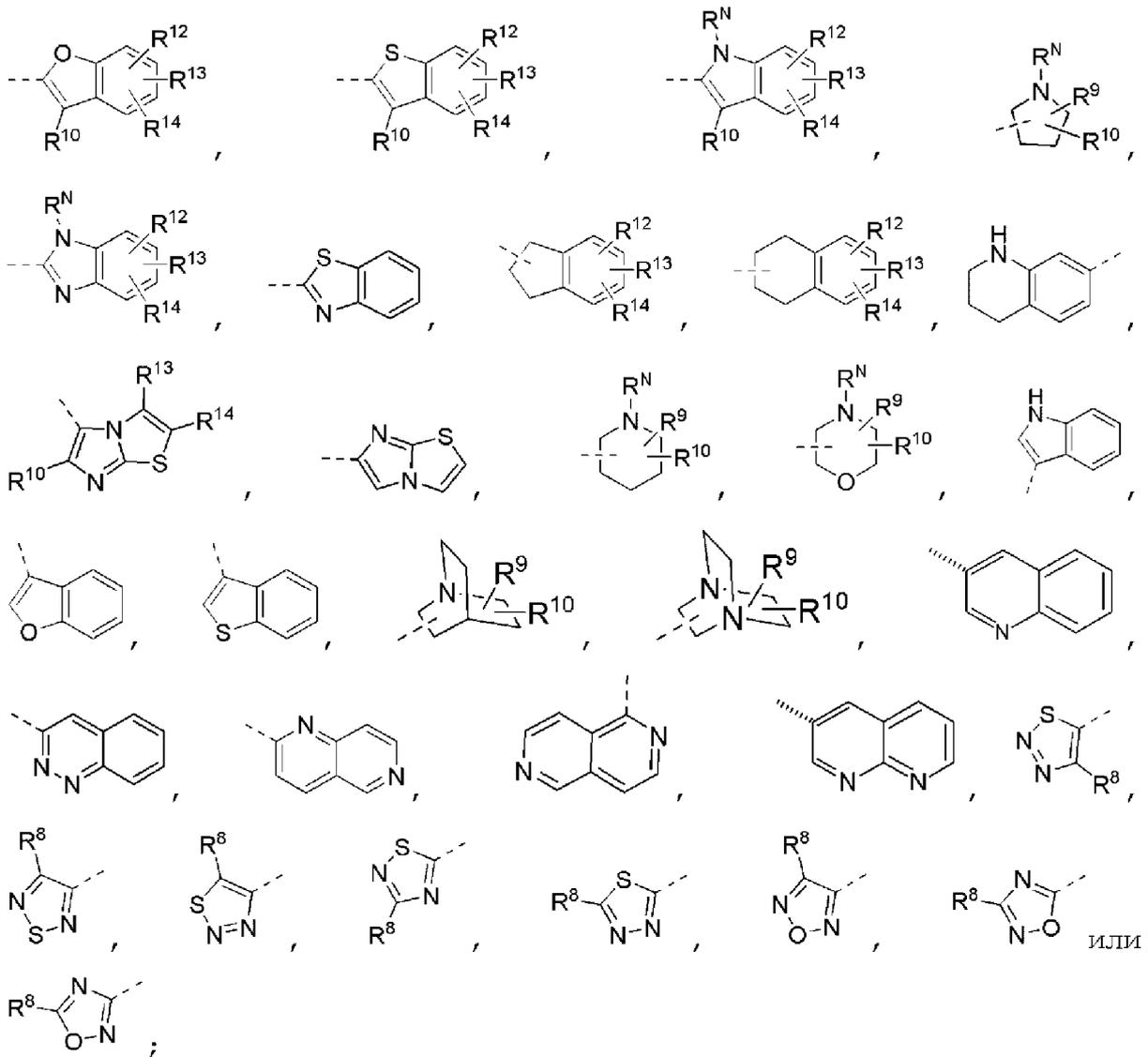
L представляет собой -L<sup>1</sup>- или -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, предпочтительно, -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-;

L<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CO-;

L<sup>2</sup> представляет собой химическую связь, -NR<sup>N1</sup>-, -NR<sup>N1</sup>CH<sub>2</sub>- или -NR<sup>N1</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-;

R<sup>2</sup> представляет собой

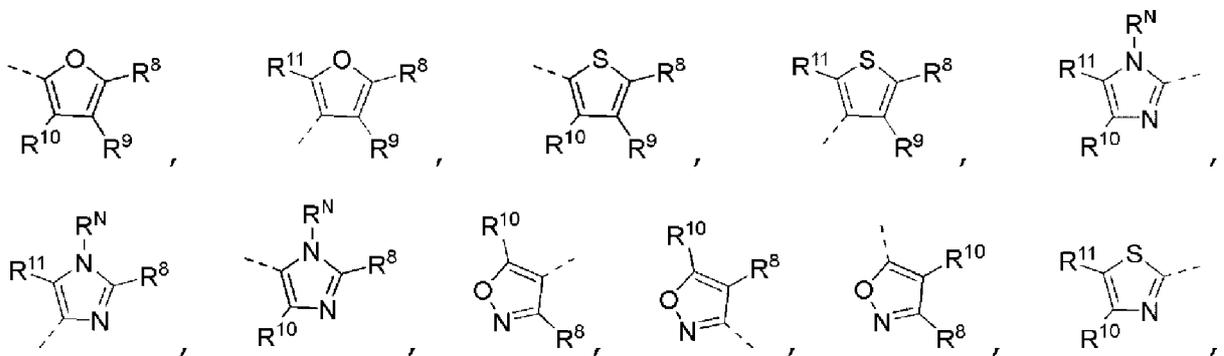


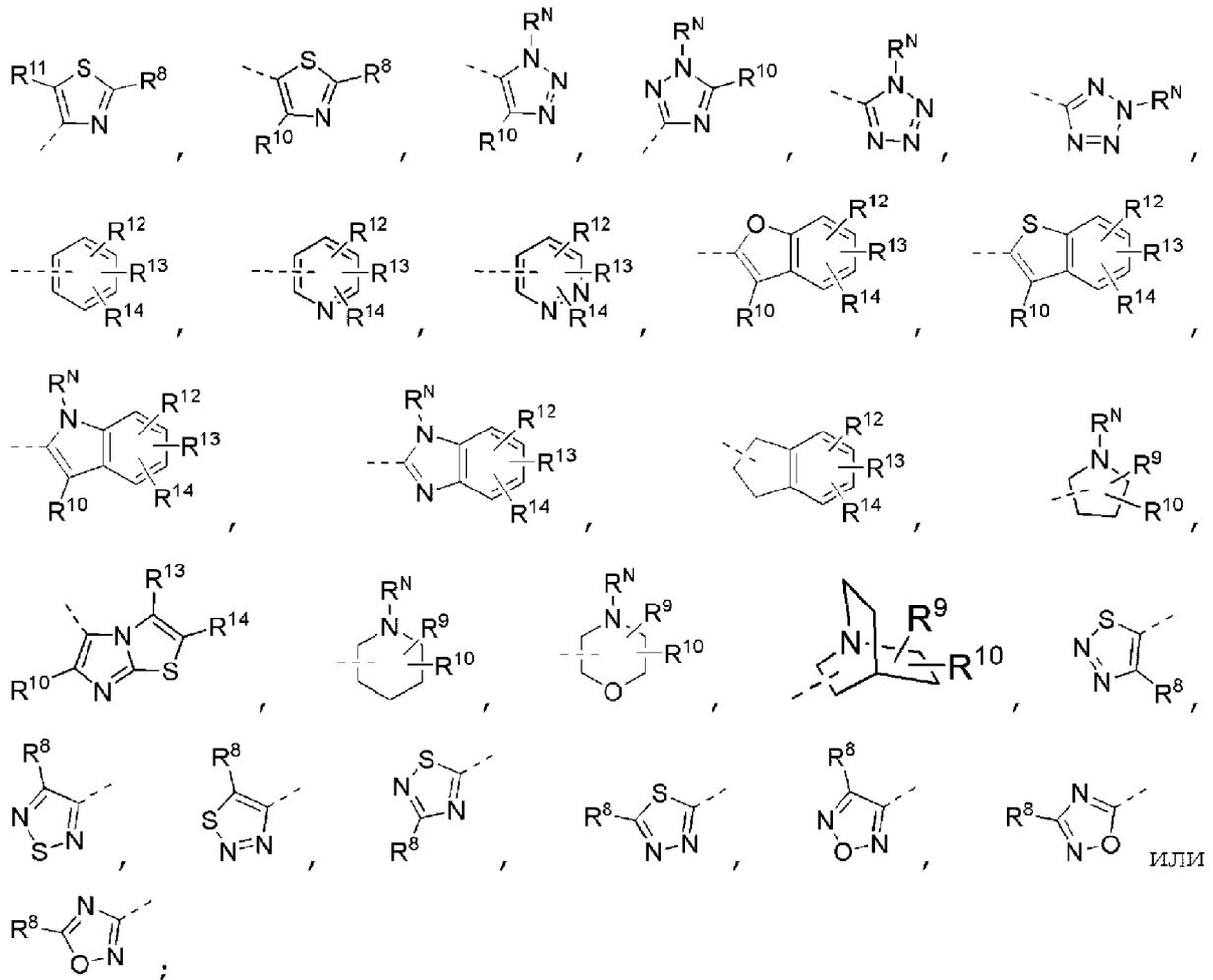


где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9 - R^{14}$ ,  $R^N$ , и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11} - R^{13}$ ,

и  $R^5 - R^{14}$ ,  $R^N$  и  $R^{N1}$  имеют значения, определенные в изобретении.

Предпочтительно, когда  $R^2$  представляет собой





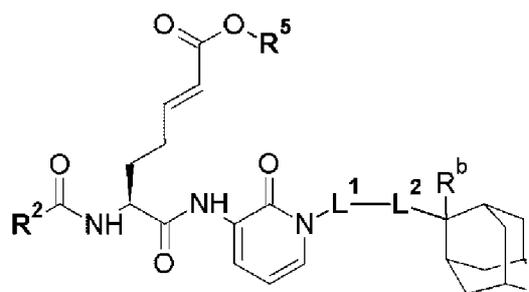
$R^3$  представляет собой бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, 4-гомоизотвистил, адамантил или диамантил, и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более  $C=C$  двойную связь (связи) и/или необязательно замещены одним или более  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$ ;

и  $R^5 - R^{14}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^N$  и  $R^{N1}$  имеют значения, определенные выше.

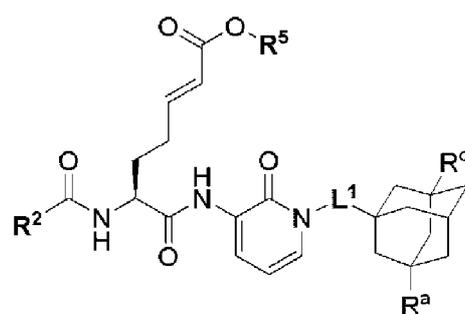
Во всех раскрытых в изобретении формулах, наиболее предпочтительно, когда  $L$  представляет собой  $-L^1-L^2-$ , где

$L^1$  представляет собой предпочтительно  $-CH_2CO-$  или  $-CH_2CH_2CO-$ ; и более предпочтительно,  $-CH_2CO-$ ; и  $L^2$  представляет собой  $-NR^{N1}-$ ,  $-NR^{N1}CH_2-$  или  $-NR^{N1}CH(CH_3)-$ ; более предпочтительно,  $-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$ ,  $-NH-CH_2-$  или  $-NH-CH(CH_3)-$ ; еще более предпочтительно,  $-NH-$ ,  $-NH-CH_2-$  или  $-NH-CH(CH_3)-$ ; и наиболее предпочтительно,  $-NH-$ .

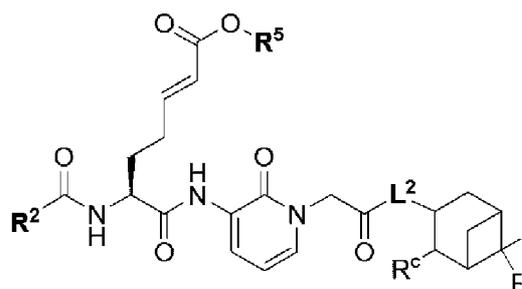
Более предпочтительными соединениями являются любое одной из формул (VI-a) - (VI-l), (VII-a) - (VII-l), (VIII-a) - (VIII-l), (IX-a) - (IX-d), (X-a) - (X-d) и (XI-a) - (XI-d):



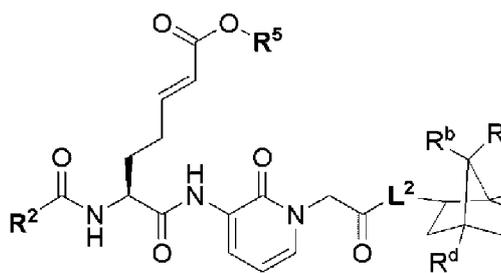
(VI-a)



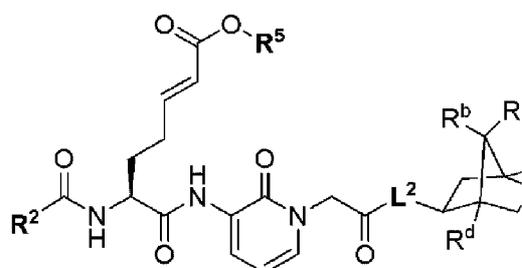
(VI-b)



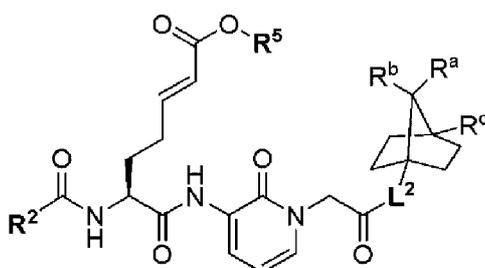
(VI-c)



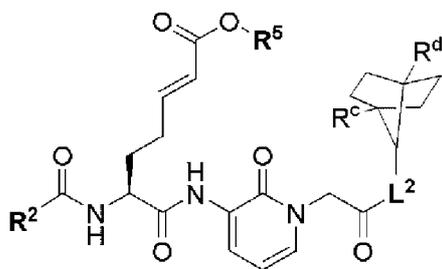
(VI-d)



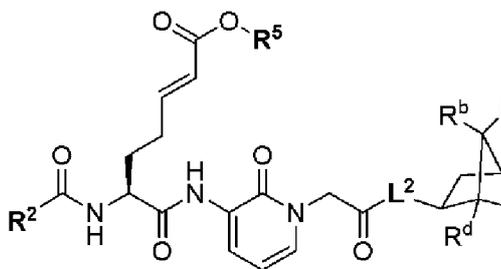
(VI-e)



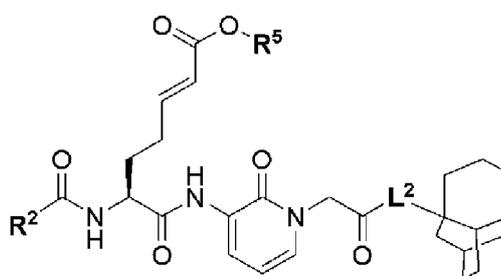
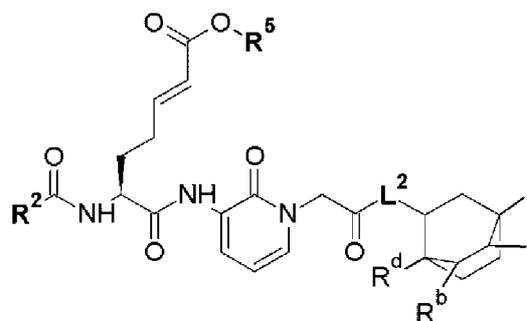
(VI-f)

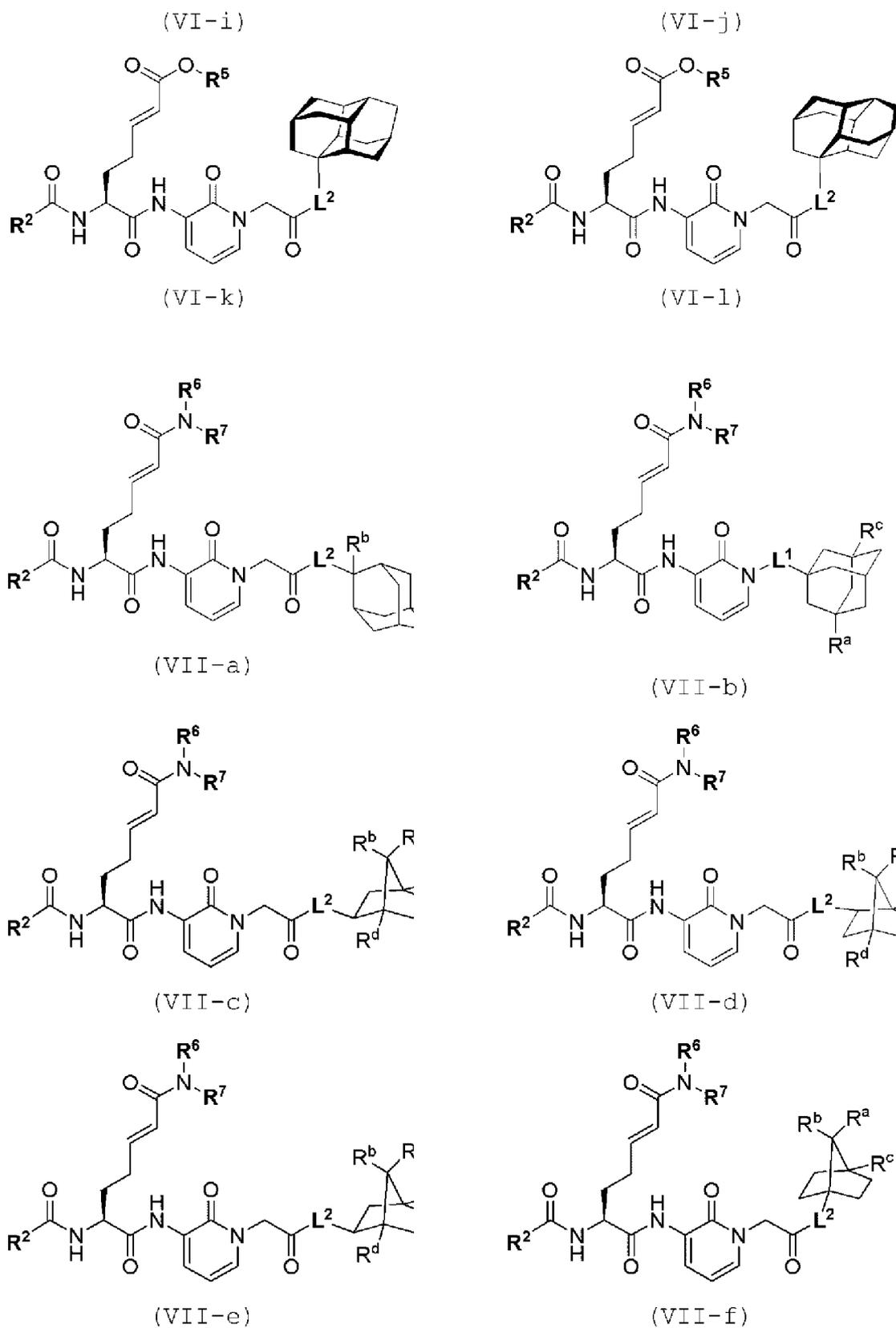


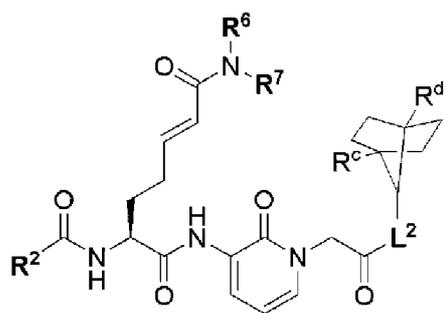
(VI-g)



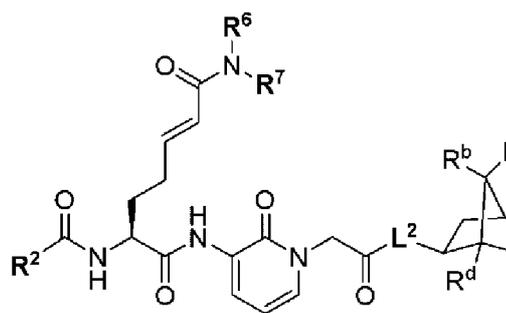
(VI-h)



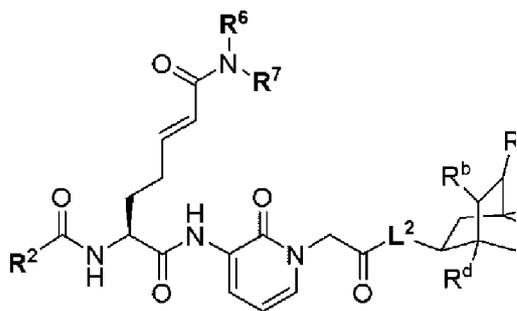




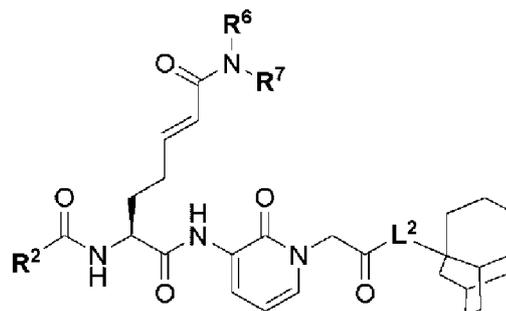
(VII-g)



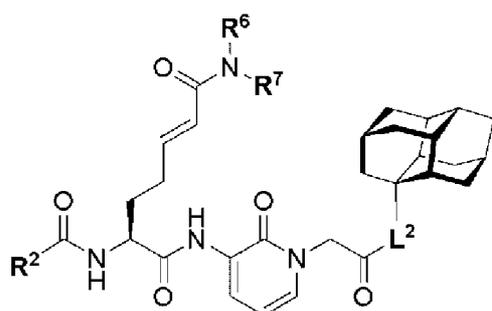
(VII-h)



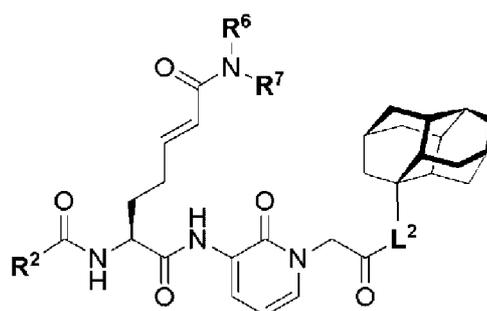
(VII-i)



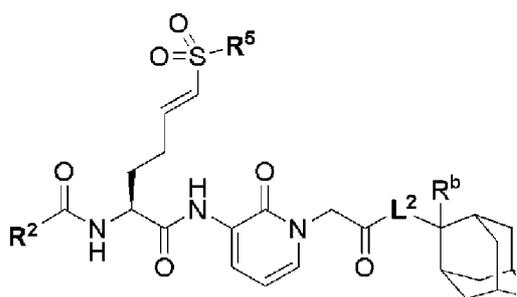
(VII-j)



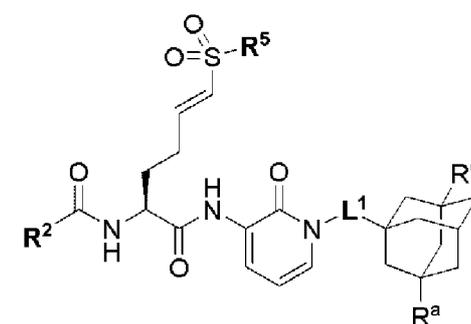
(VII-k)



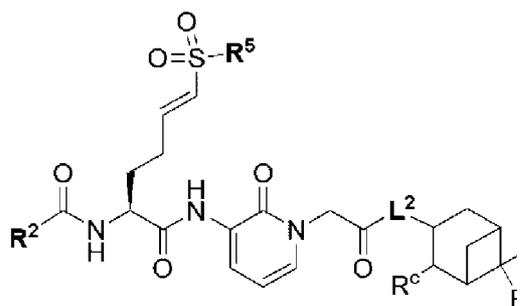
(VII-l)



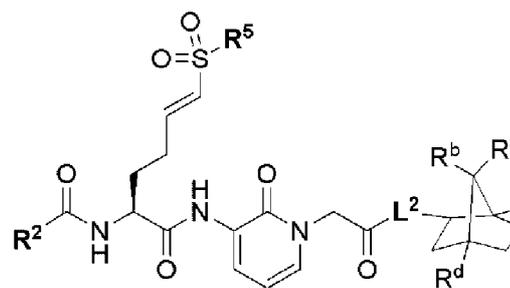
(VIII-a)



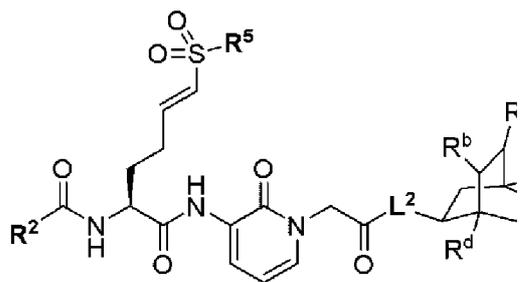
(VIII-b)



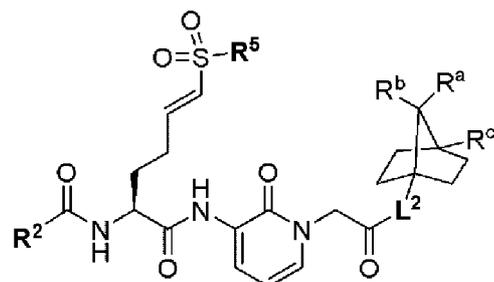
(VIII-c)



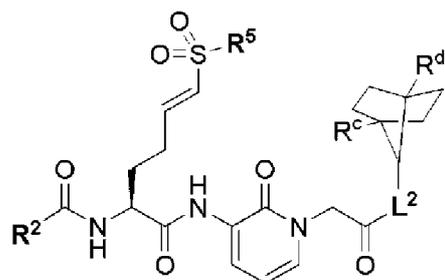
(VIII-d)



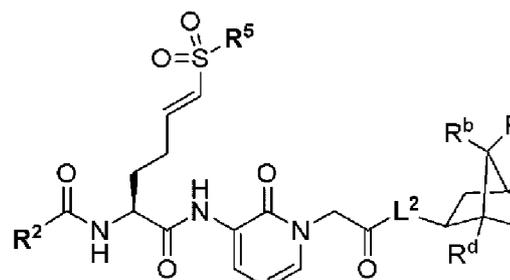
(VIII-e)



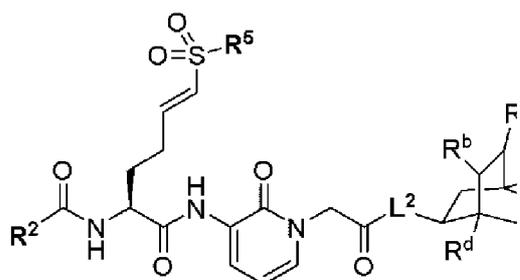
(VIII-f)



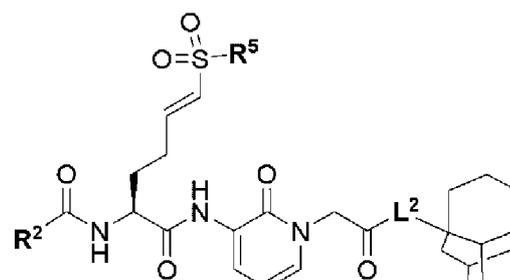
(VIII-g)



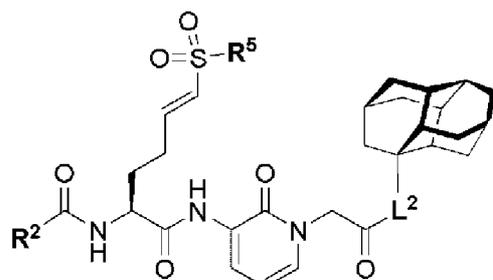
(VIII-h)



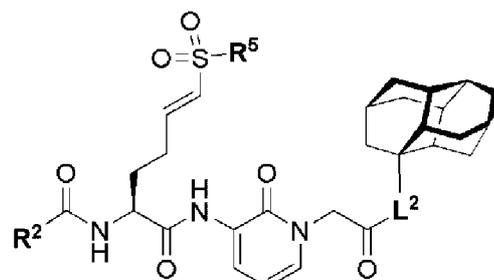
(VIII-i)



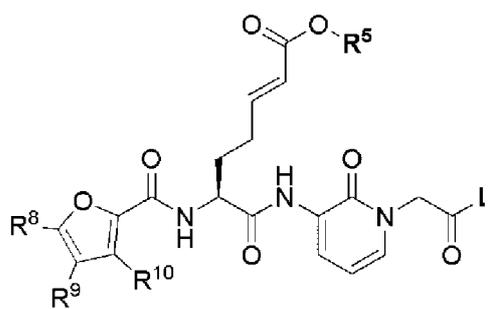
(VIII-j)



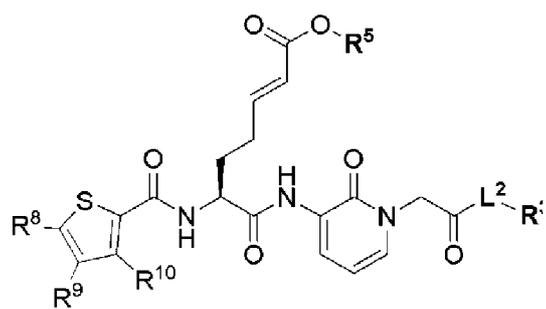
(VIII-k)



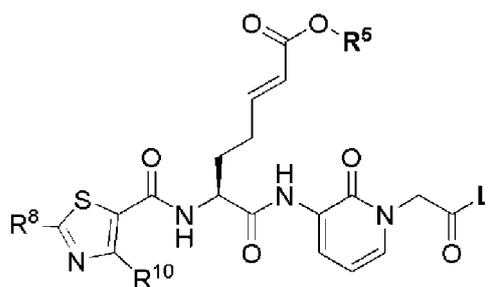
(VIII-l)



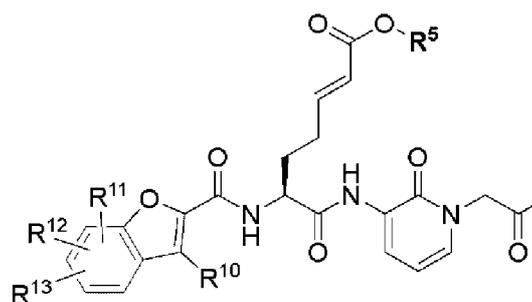
(IX-a)



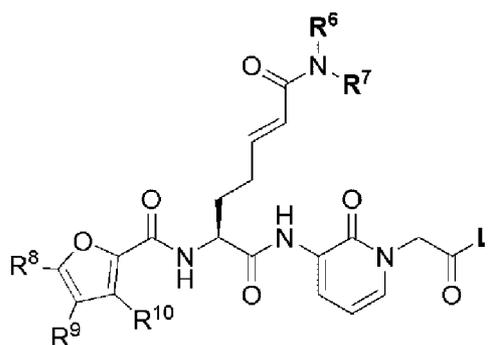
(IX-b)



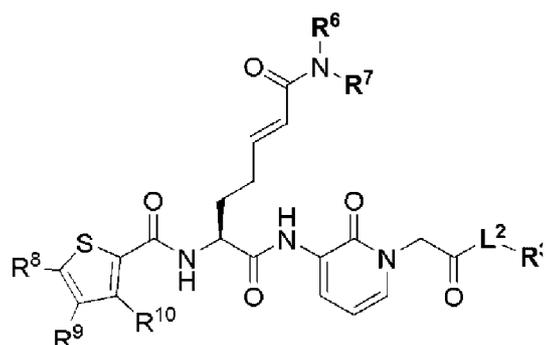
(IX-c)



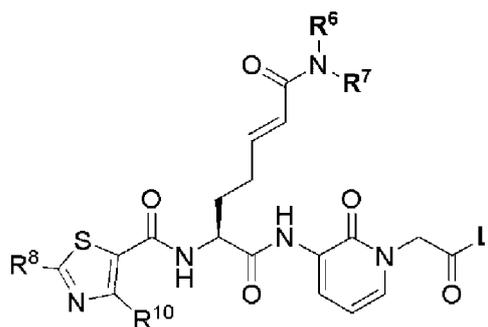
(IX-d)



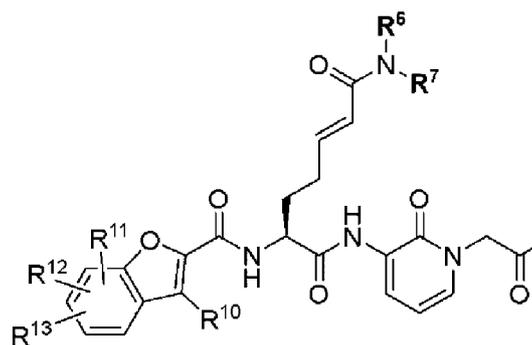
(X-a)



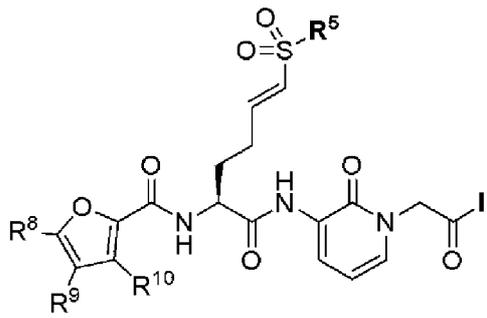
(X-b)



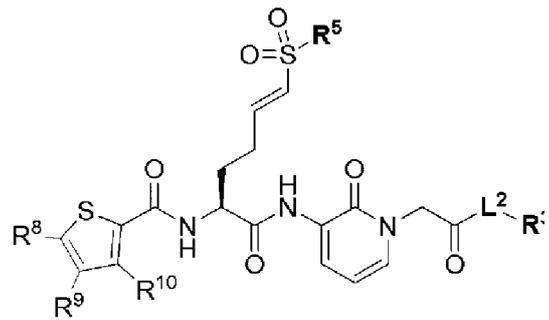
(X-c)



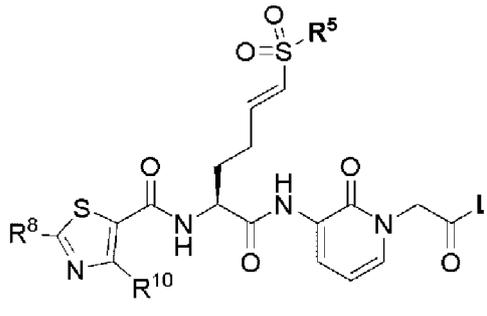
(X-d)



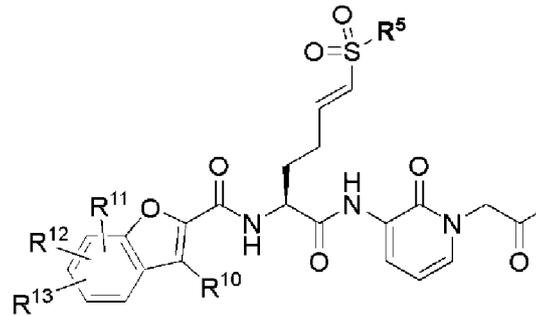
(XI-a)



(XI-b)



(XI-c)

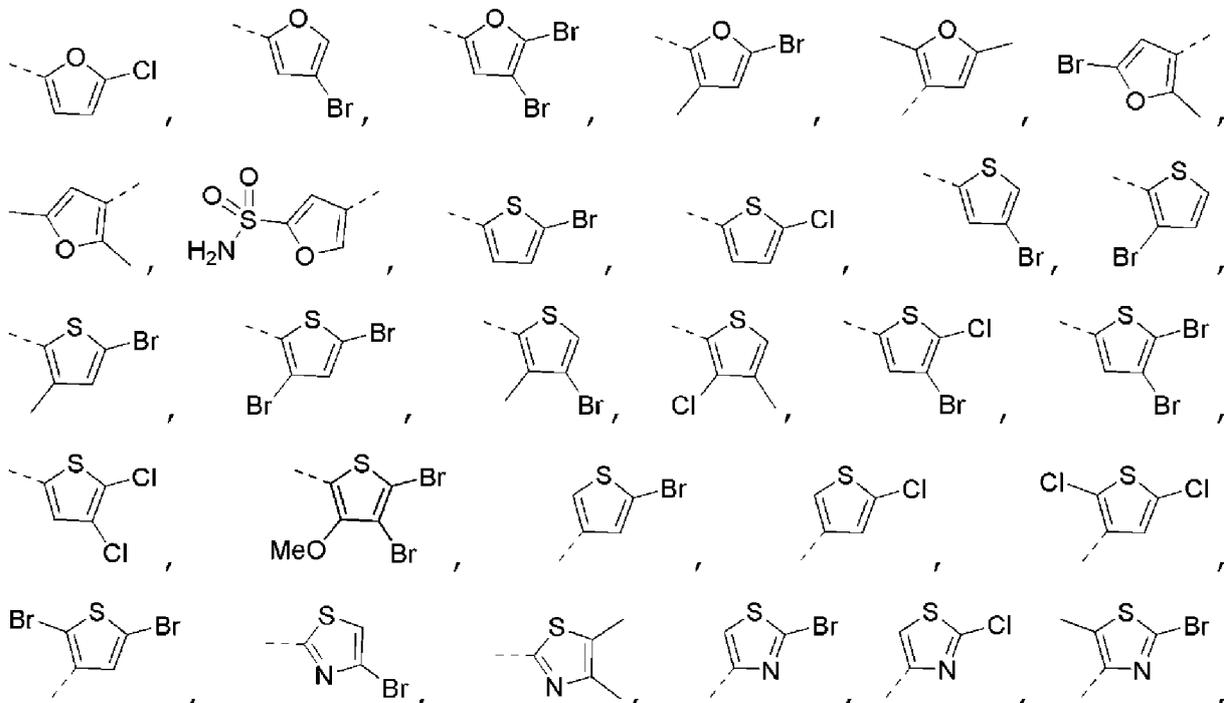


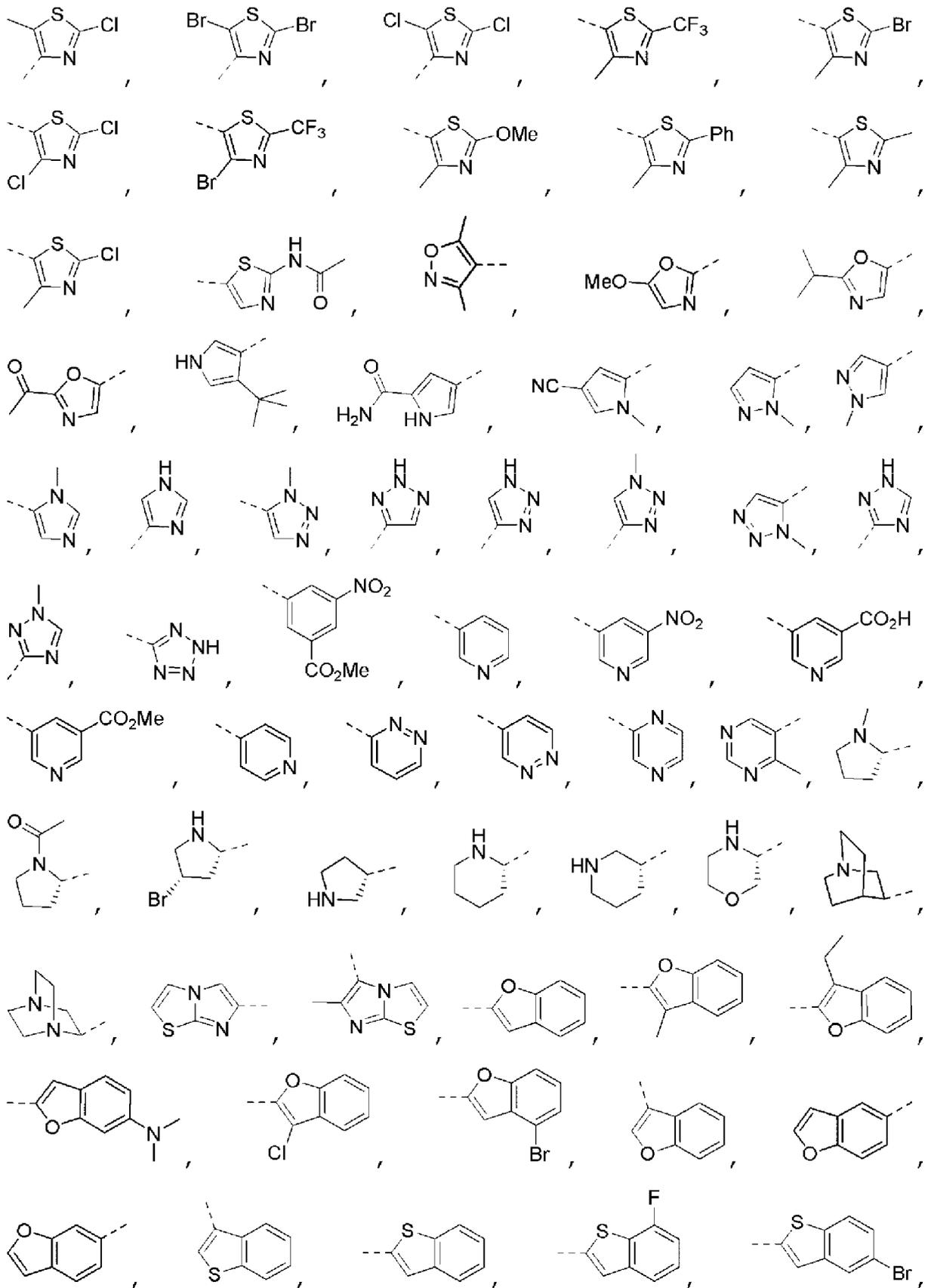
(XI-d)

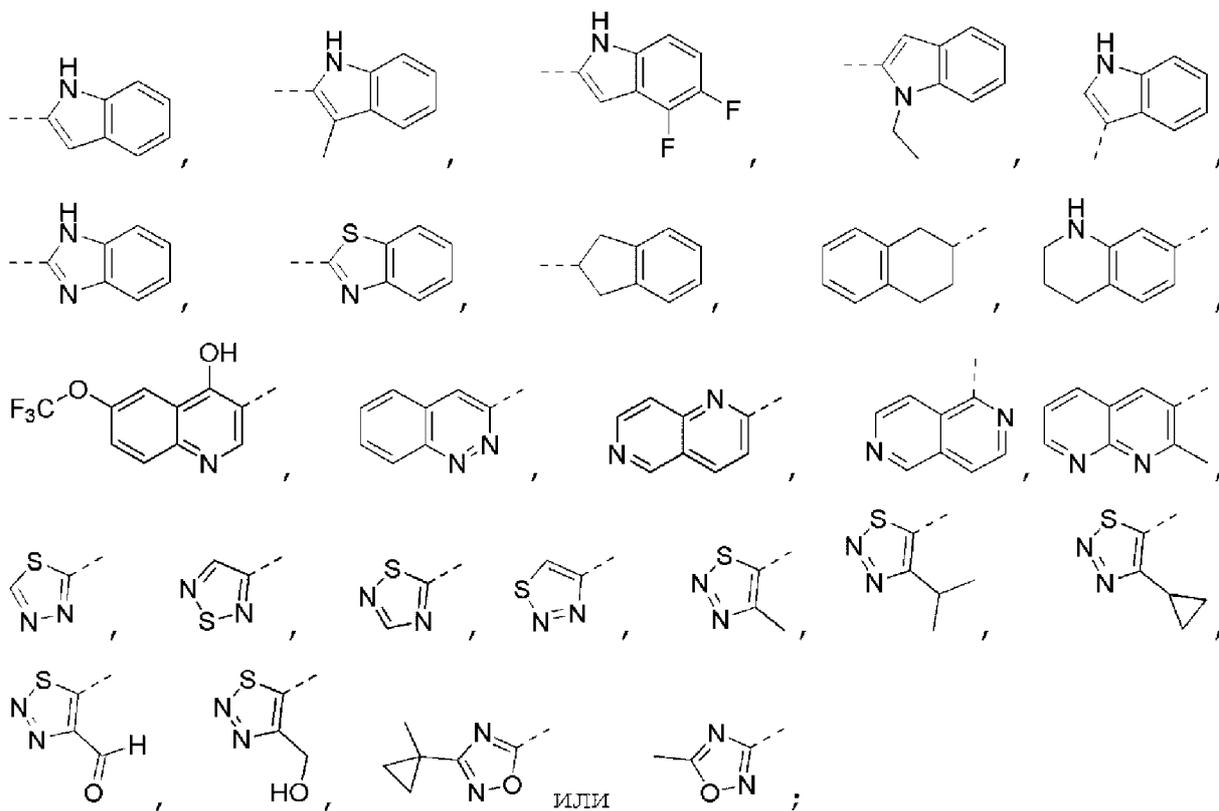
и  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  and  $L^2$  имеют значения, определенные выше

Предпочтительными соединениями являются любой одной из формул (I), (Ic) - (Ie), (VI-a) - (VI-l), (VII-a) - (VII-l), (VIII-a) - (VIII-l), где

$R^2$  представляет собой







$R^5$  представляет собой -H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ , -цикло- $C_3H_5$ , -цикло- $C_4H_7$ ,  $-CH_2$ -цикло- $C_3H_5$ ,  $-CH_2$ -цикло- $C_4H_7$ ;  $-CH_2Ph$  или  $-Ph$ ;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой -H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ , -цикло- $C_3H_5$ , -цикло- $C_5H_9$ , -цикло- $C_6H_{11}$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-Ph$  или  $-CH_2Ph$ .

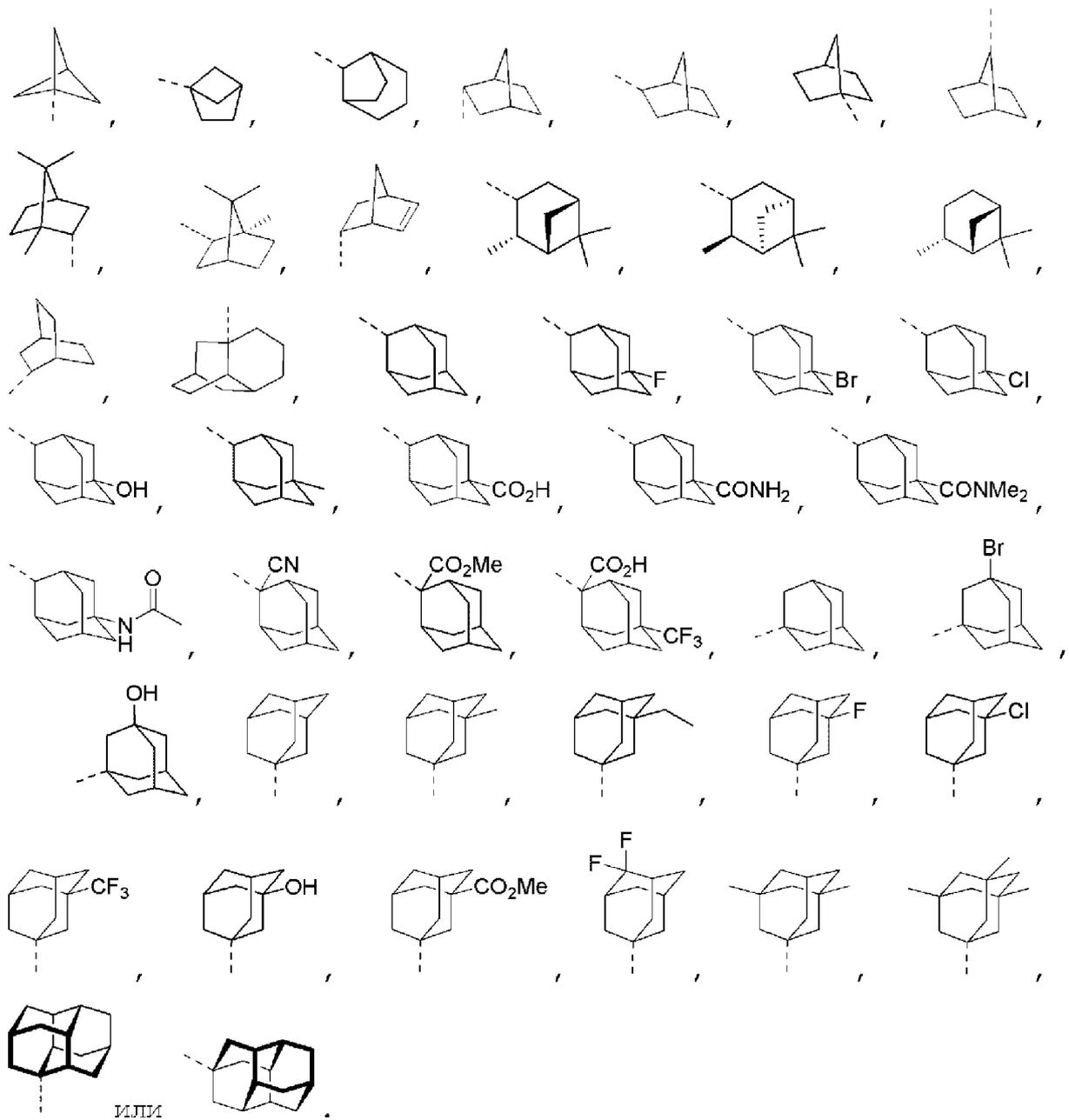
Предпочтительными являются соединения любой одной из формул (IX-a) - (IX-d), (X-a) - (X-d) и (XI-a) - (XI-d), где

$R^5$  представляет собой -H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ , -цикло- $C_3H_5$ , -цикло- $C_4H_7$ ,  $-CH_2$ -цикло- $C_3H_5$ ,  $-CH_2$ -цикло- $C_4H_7$ ,  $-CH_2Ph$  или  $-Ph$ ;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой -H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ , -цикло- $C_3H_5$ , -цикло- $C_5H_9$ , -цикло- $C_6H_{11}$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-Ph$  или  $-CH_2Ph$ .

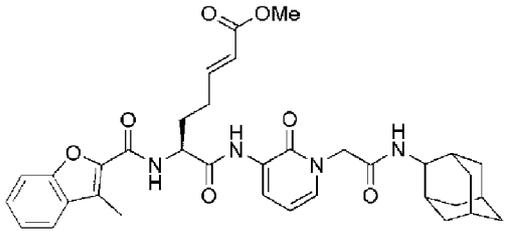
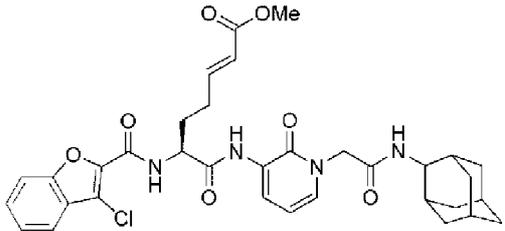
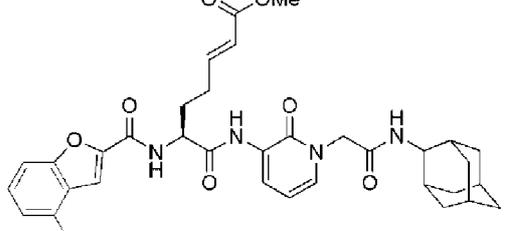
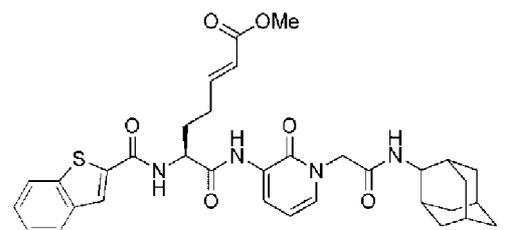
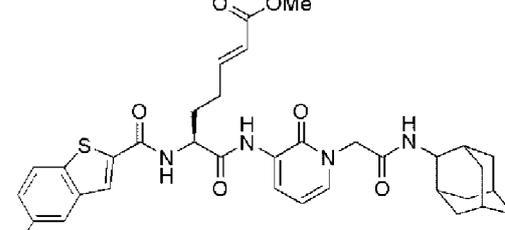
Предпочтительными являются соединения любой одной из формул (I), (Ic) - (Ie), (VI-a) - (VI-l), (VII-a) - (VII-l), (VIII-a) - (VIII-l), (IX-a) - (IX-d), (X-a) - (X-d) и (XI-a) - (XI-d), где

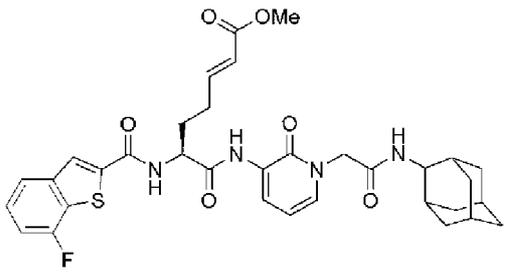
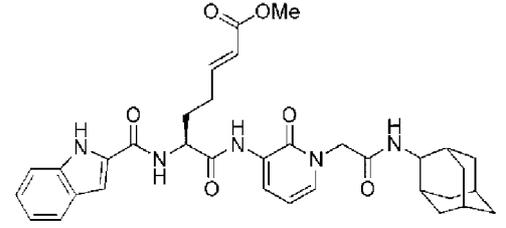
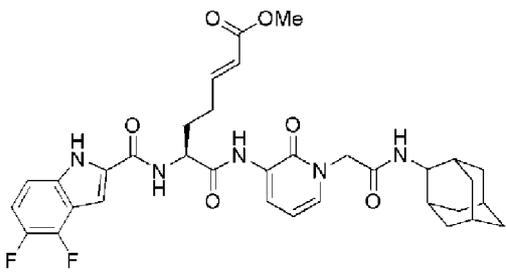
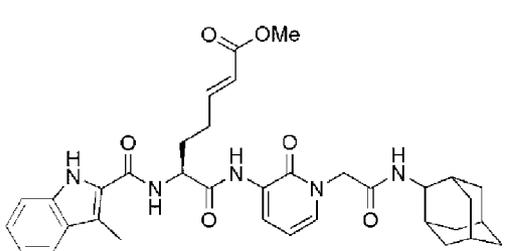
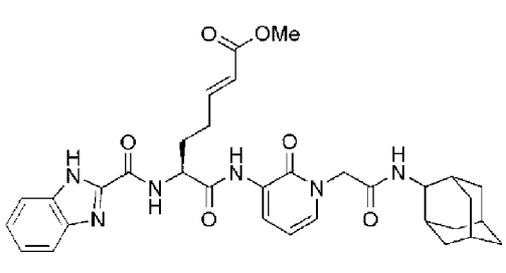
$R^3$  представляет собой

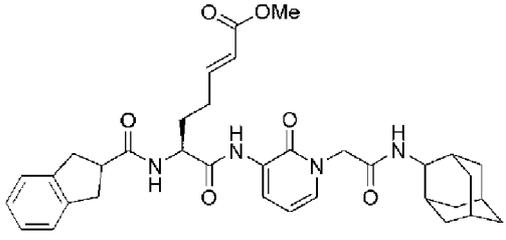
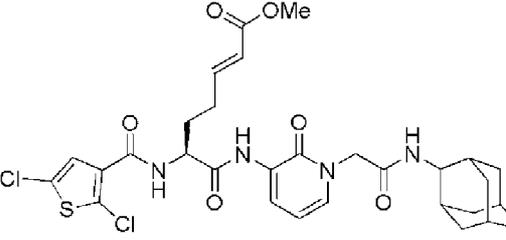
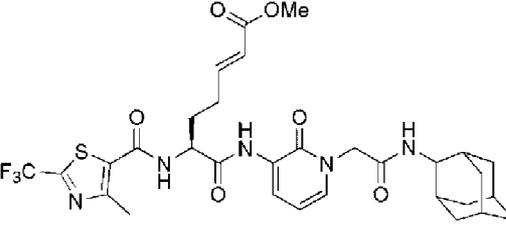
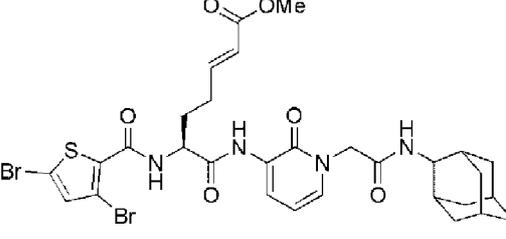
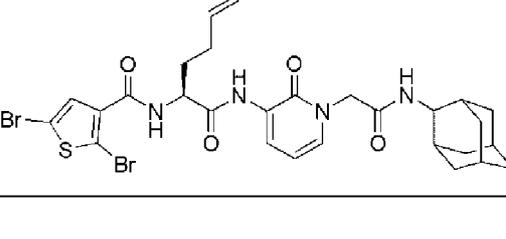


В очень предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из:

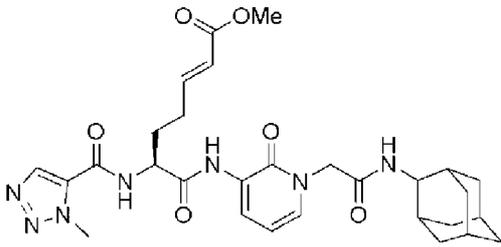
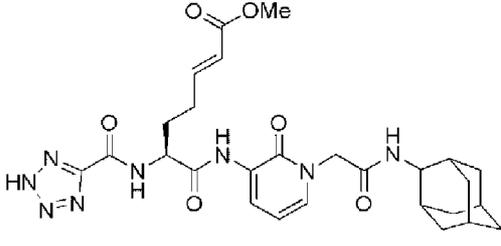
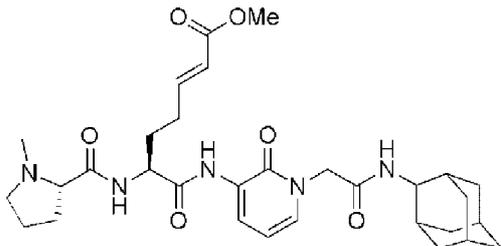
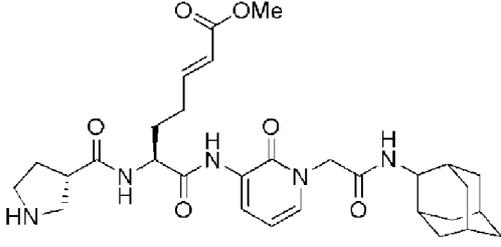
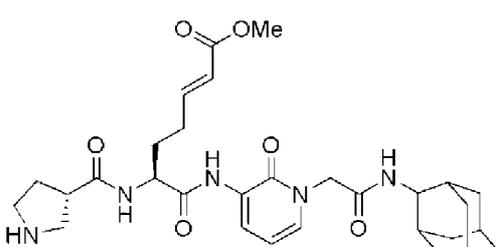
III-1:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
--------	--	---

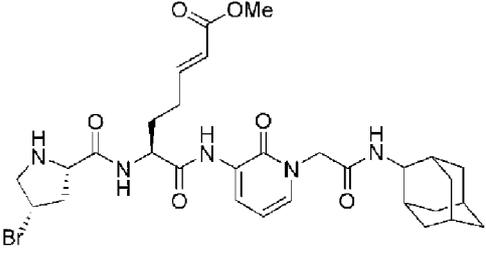
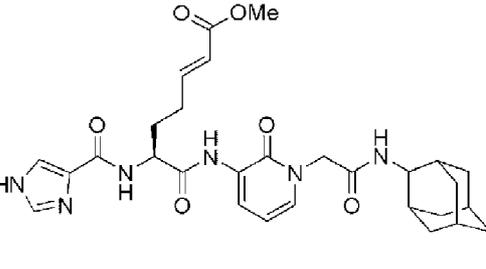
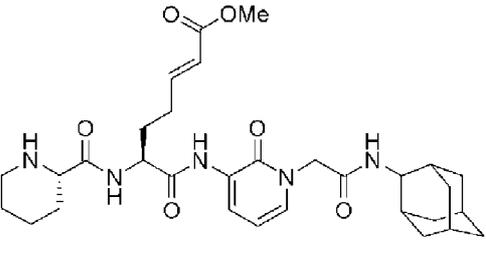
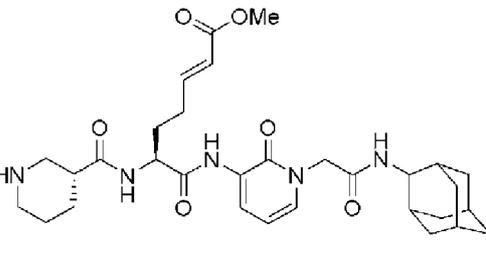
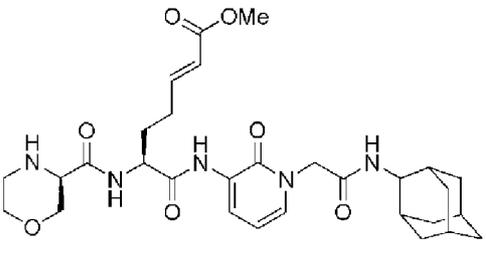
III-2:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-3:		(S,E)-метил 6-(3-хлорбензофуран-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-4:		(S,E)-метил 6-(4-бромбензофуран-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-5:		(S,E)-метил 6-(бензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-6:		(S,E)-метил 6-(5-бромбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

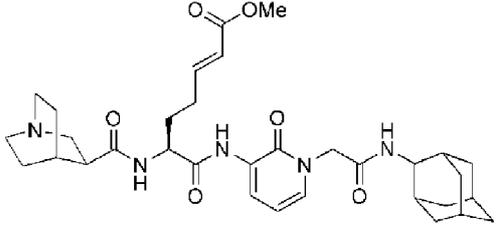
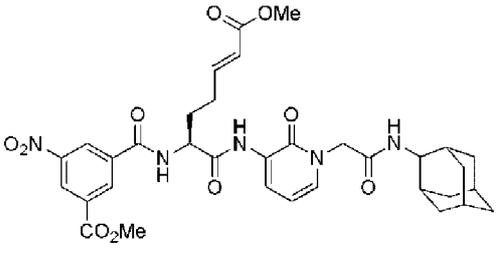
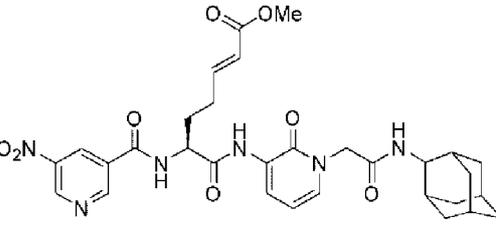
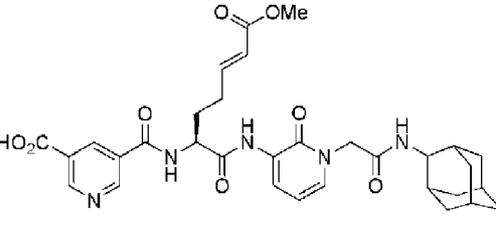
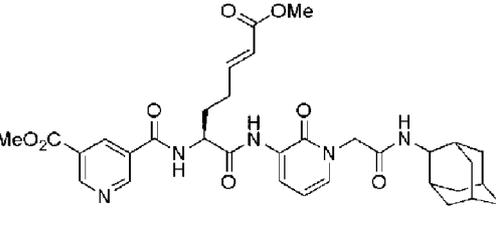
III-7:		(S,E)-метил 6-(7-фторбензо [b] тиофен-2-карбоксамидо) -7-(1-(2-(2-адамантиламино) )-2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) -7-оксогепт-2-еноат
III-8:		(S,E)-метил 6-(1H-индол-2-карбоксамидо) -7-(1-(2-(2-адамантиламино) )-2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) -7-оксогепт-2-еноат
III-9:		(S,E)-метил 6-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоксамидо) -7-(1-(2-(2-адамантиламино) )-2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) -7-оксогепт-2-еноат
III-10:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино) )-2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) -6-(3-метил-1H-индол-2-карбоксамидо) -7-оксогепт-2-еноат
III-11:		(S,E)-метил 6-(1H-бензо [d] имидазол-2-карбоксамидо) -7-(1-(2-(2-адамантиламино) )-2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) -7-оксогепт-2-еноат

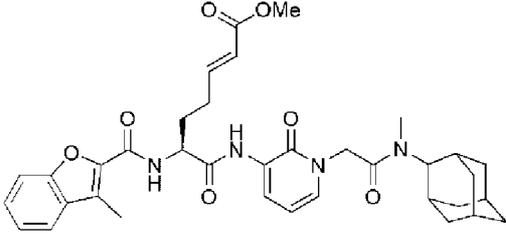
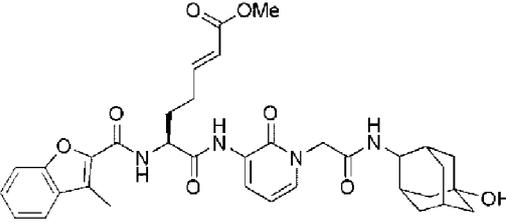
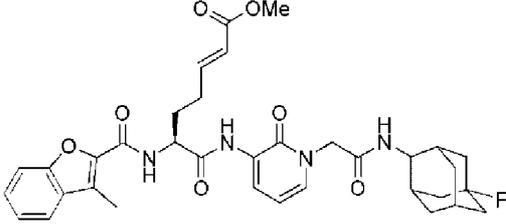
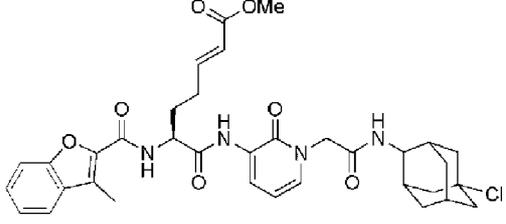
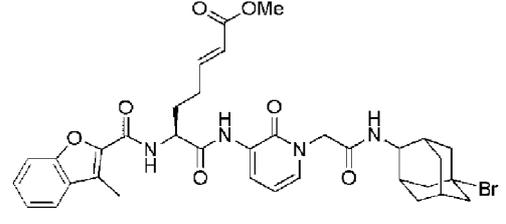
III-12:		(S, E)-метил 6-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-13:		(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-14:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-15:		(S, E)-метил 6-(3,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-16:		(S, E)-метил 6-(2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-

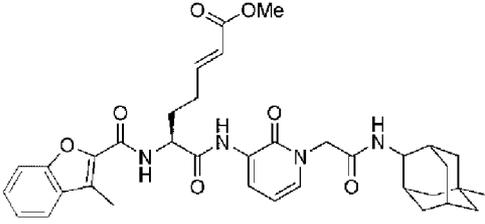
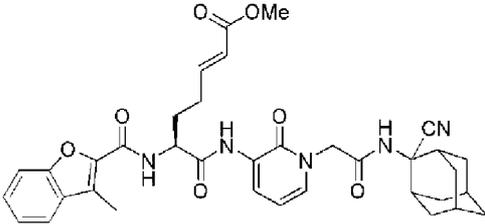
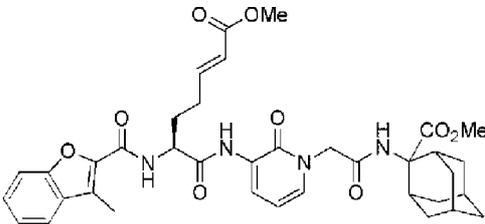
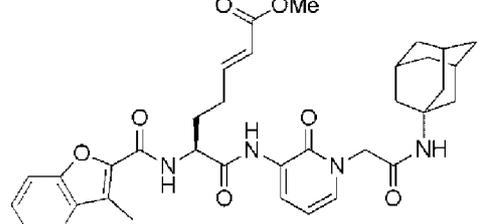
		дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксогепт-2-еноат
III-17:		(S,E)-метил 6-(5- бромтиофен-3- карбоксамидо) -7-(1-(2-(2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксогепт-2-еноат
III-18:		(S,E)-метил 6-(4- бромтиофен-2- карбоксамидо) -7-(1-(2-(2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксогепт-2-еноат
III-19:		(S,E)-метил 6-(4,5- дибромтиофен-2- карбоксамидо) -7-(1-(2-(2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксогепт-2-еноат
III-20:		(S,E)-метил 6-(4,5- дихлортиофен-2- карбоксамидо) -7-(1-(2-(2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксогепт-2-еноат
III-21:		(S,E)-метил 6-( (S) -1- ацетилпирролидин-2- карбоксамидо) -7-(1-(2-(2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2-

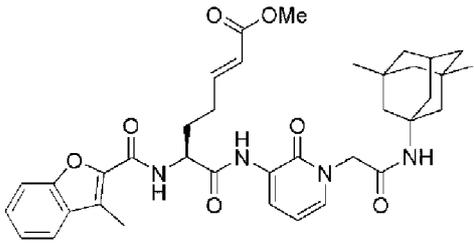
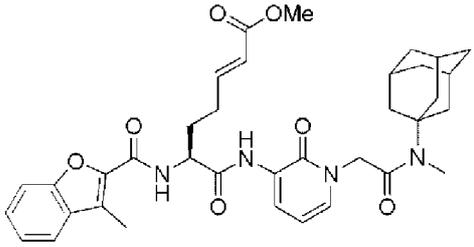
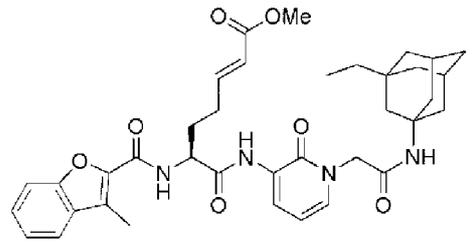
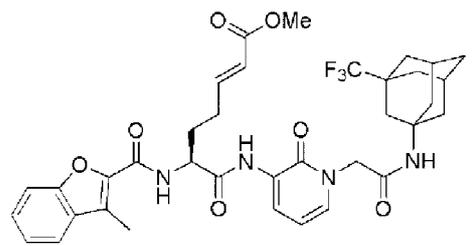
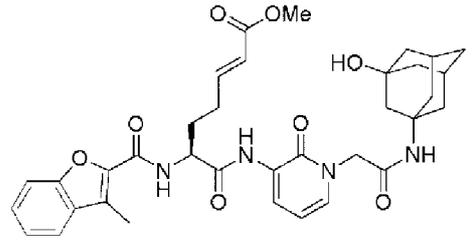
		дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксогепт-2-еноат
III-22:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2- адамантиламино)-2- оксоэтил)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 6-(1-метил-1H-1,2,3- триазол-5-карбоксамидо) -7- оксогепт-2-еноат
III-23:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2- адамантиламино)-2- оксоэтил)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксо-6-(2H-тетразол-5- карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-24:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2- адамантиламино)-2- оксоэтил)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксо-6-(пиразин-2- карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-25:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2- адамантиламино)-2- оксоэтил)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 6-((S)-1-метилпирролидин- 2-карбоксамидо) -7- оксогепт-2-еноат
III-26:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2- адамантиламино)-2- оксоэтил)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксо-6-((S)-пирролидин- 3-карбоксамидо) гепт-2- еноат

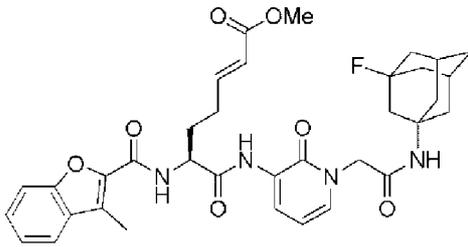
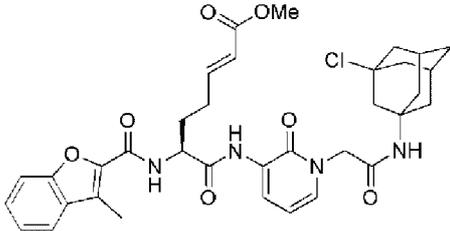
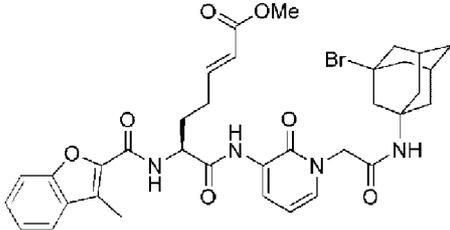
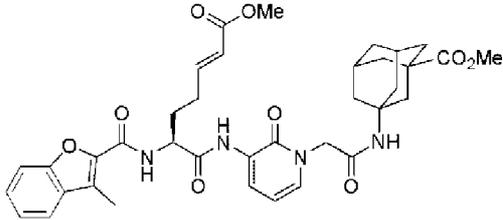
III-27:		(S,E)-метил 6-((2S,4S)-4-бромпирролидин-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-28:		(S,E)-метил 6-(1H-имидазол-4-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-29:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-((S)-пиперидин-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-30:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-31:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-((R)-морфолин-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

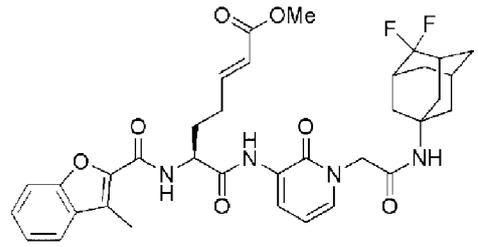
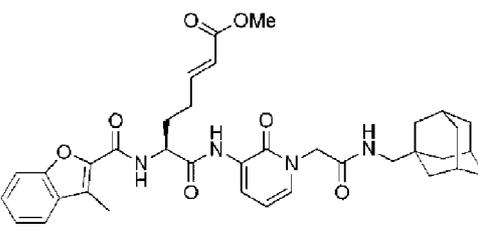
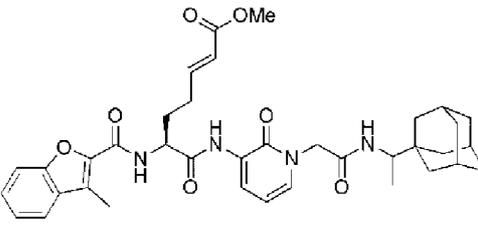
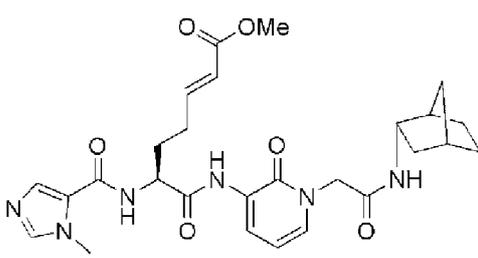
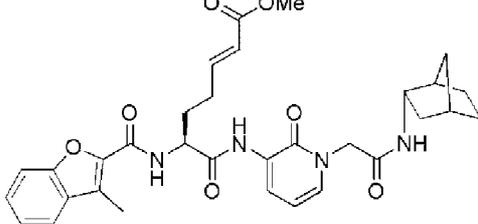
III-32:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(хинуклидин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-33:		(S,E)-метил 3-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)-5-нитробензоат
III-34:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-нитроникотинамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-35:		(S,E)-5-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)никотиновая кислота
III-36:		(S,E)-метил 5-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)никотинат

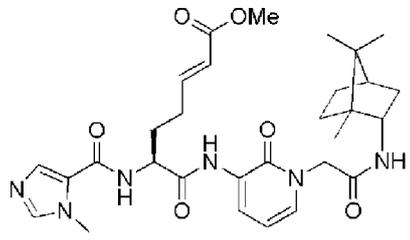
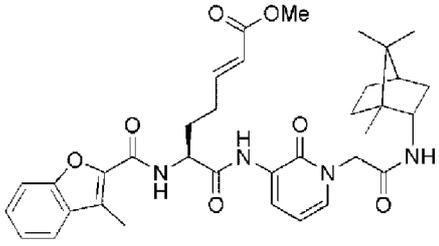
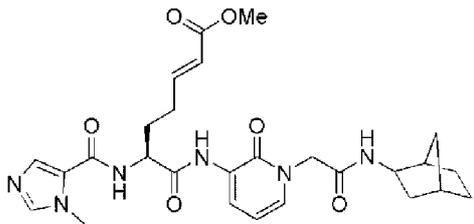
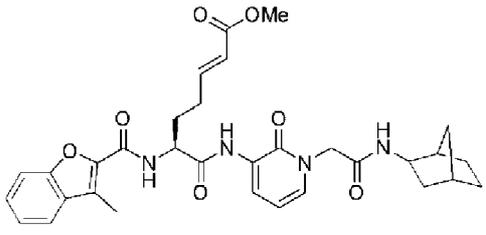
III-37:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантил (метил) амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-38:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-гидроксиадамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-39:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-фторадамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-40:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-хлорадамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-41:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-бромадамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-

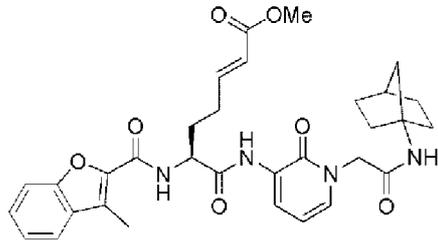
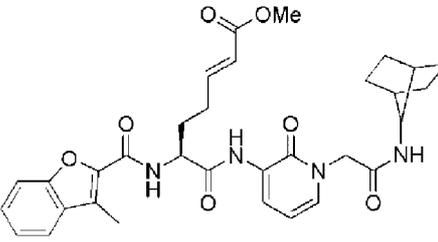
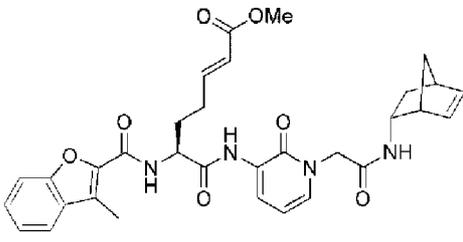
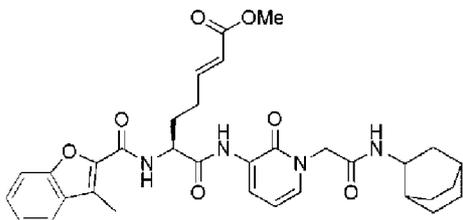
		карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-42:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-метиладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-43:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-карбонитриладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-44:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-метил адамантан-2-карбоксилат-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-45:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

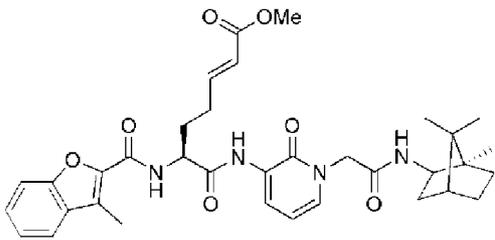
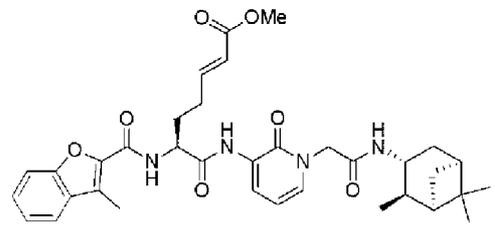
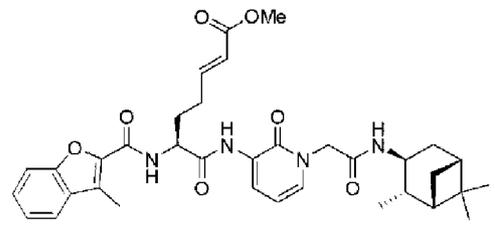
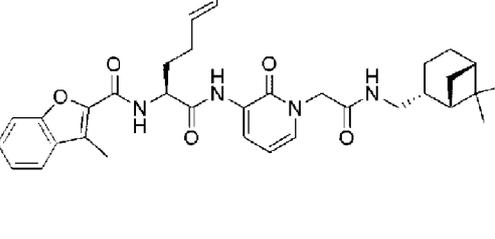
III-46:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-47:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантил (метил) амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-48:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-49:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-трифторметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-50:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-гидроксиадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-

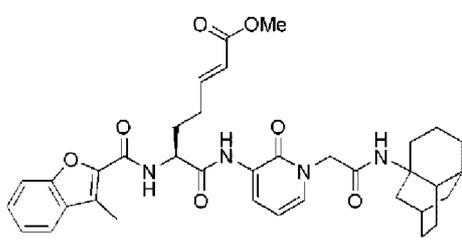
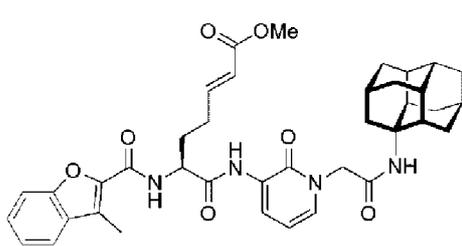
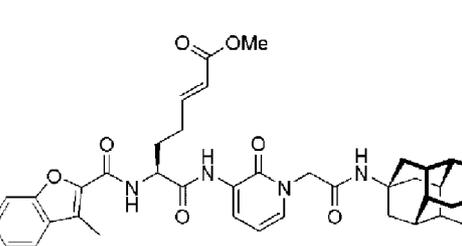
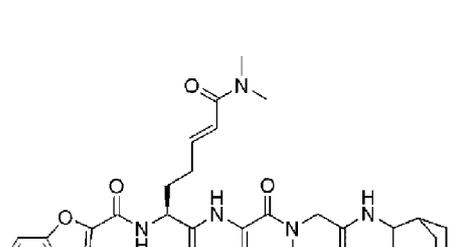
		карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-51:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(3-фторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-52:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(3-хлорадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-53:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(3-бромадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-54:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(3-метил адамантан-3-карбоксилат-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

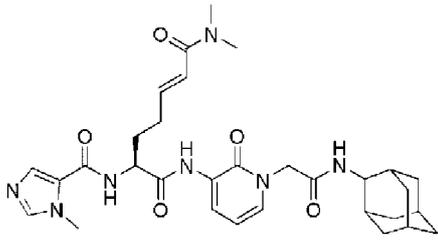
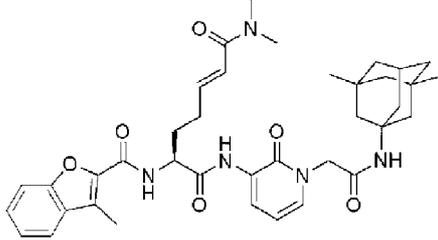
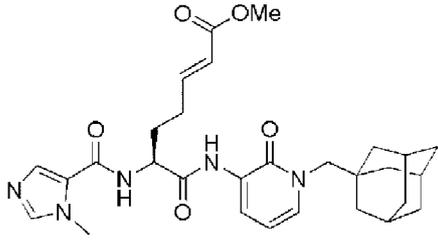
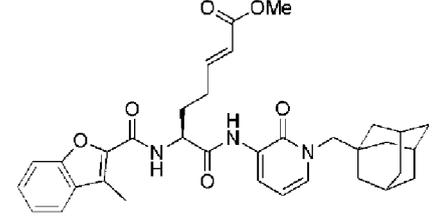
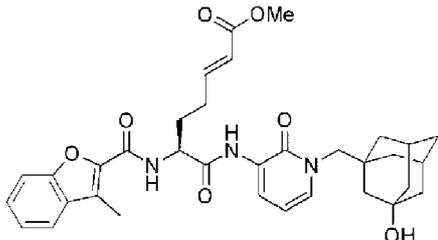
III-55:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(4,4-дифторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-56:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-57:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-(1-адамантил)этанамино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-58:		(S, E)-метил 7-(1-(2-((1R, 2S, 4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-59:		(S, E)-метил 7-(1-(2-((1S, 2R, 4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-

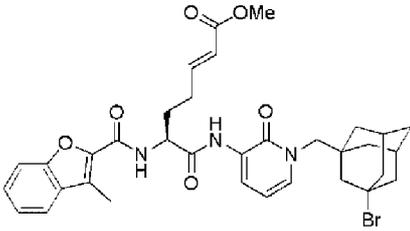
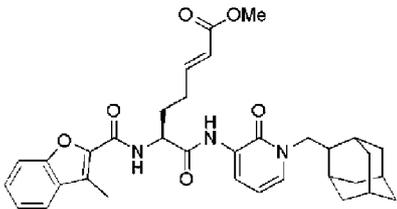
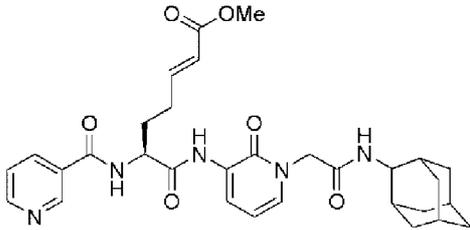
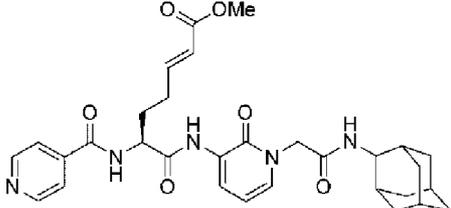
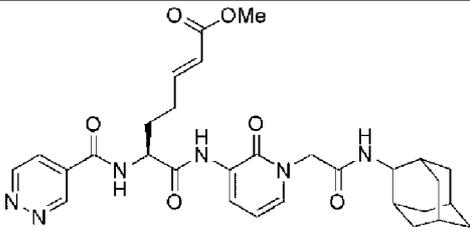
		метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-60:		(S,E)-метил 6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-61:		(S,E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-62:		(S,E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-63:		(S,E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-

		карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-64:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-65:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-7-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-66:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-67:		(6S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.2]октан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

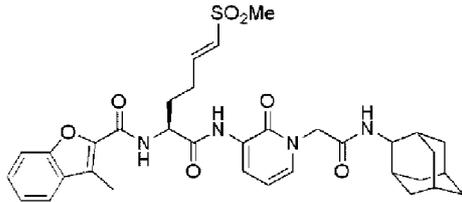
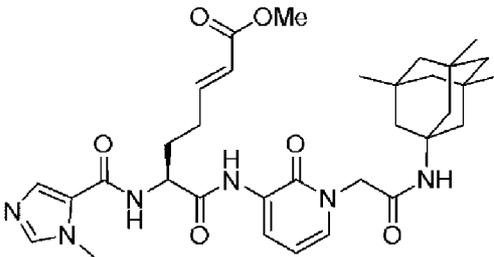
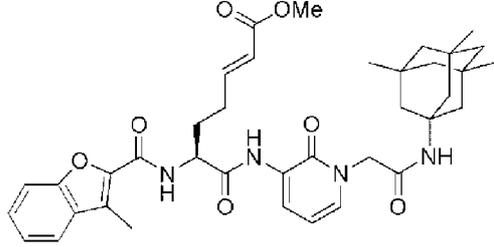
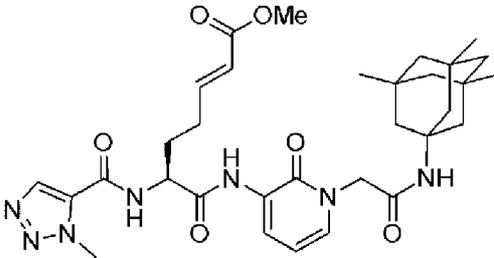
III-68:		<p>(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат</p>
III-69:		<p>(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилбикакло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат</p>
III-70:		<p>(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбикакло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат</p>
III-71:		<p>(S, E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,5S)-6,6-диметилбикакло[3.1.1]гептан-2-ил)метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-</p>

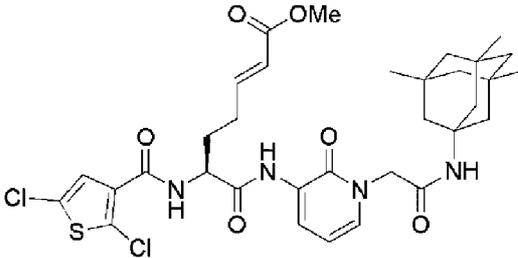
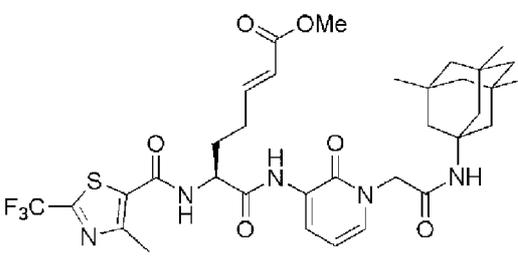
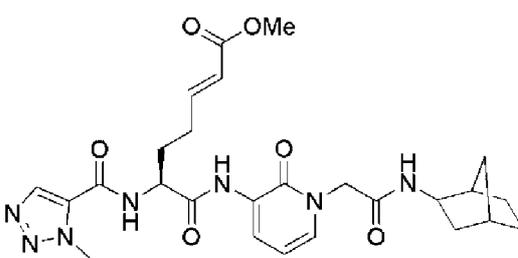
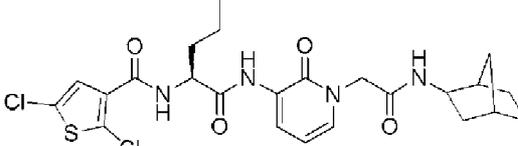
		карбоксамидо) -7-оксогепт-2-еноат
III-72:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(4-гомоизовистан-3-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-73:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(диамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-74:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(диамантан-4-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-75:		(S,E)-N7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диметил-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид

III-76:		<p>(S, E) -N7- (1- (2- (2-адамантиламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -N1, N1-диметил-6- (1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид</p>
III-77:		<p>(S, E) -N7- (1- (2- (3,5-диметиладамантан-1-амино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -N1, N1-диметил-6- (3-метилбензофуран-2-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид</p>
III-78:		<p>(S, E) -метил 7- (1- (1-адамантилметил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) -6- (1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо) -7-оксогепт-2-еноат</p>
III-79:		<p>(S, E) -метил 7- (1- (1-адамантилметил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) -6- (3-метилбензофуран-2-карбоксамидо) -7-оксогепт-2-еноат</p>
III-80:		<p>(6S, E) -метил 7- (1- (3-гидрокси-1-адамантил) метил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) -6- (3-метилбензофуран-2-</p>

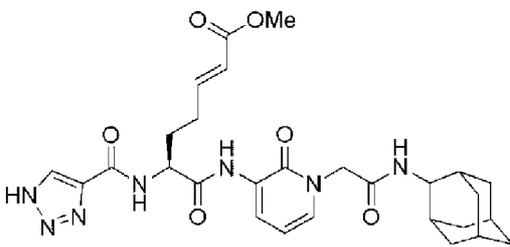
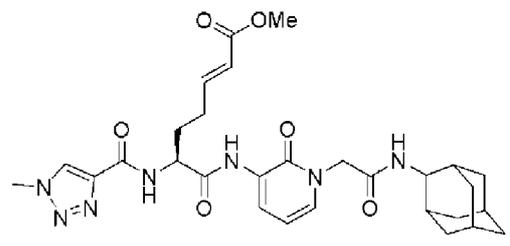
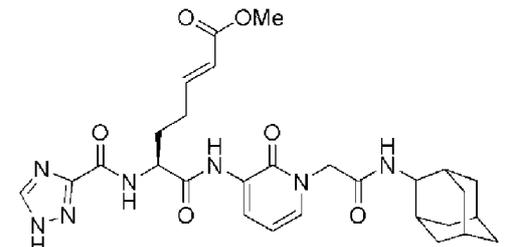
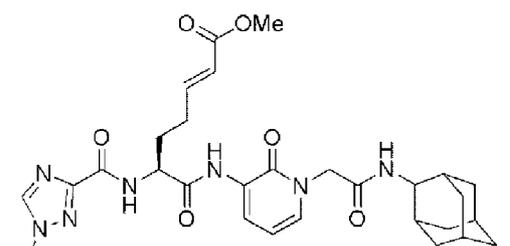
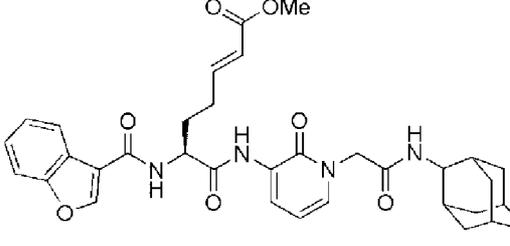
		карбоксамидо) -7-оксогепт-2-еноат
III-81:		(6 <i>S</i> , <i>E</i> )-метил 7-(1-(3-бром-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-82:		( <i>S</i> , <i>E</i> )-метил 7-(1-(2-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-83:		( <i>S</i> , <i>E</i> )-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(никотинамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-84:		( <i>S</i> , <i>E</i> )-метил 6-(изоникотинамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-85:		( <i>S</i> , <i>E</i> )-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-

		7-оксо-6-(пиридазин-4-карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-86:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(пиридазин-3-карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-87:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-88:		(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-89:		(S,E)-этил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

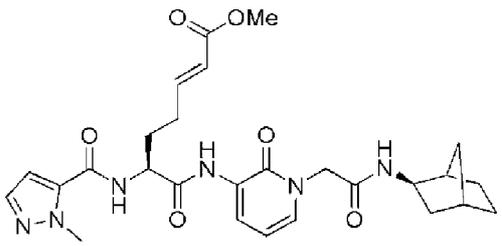
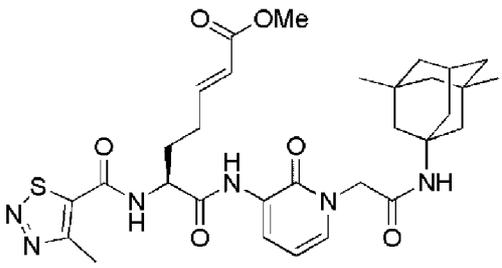
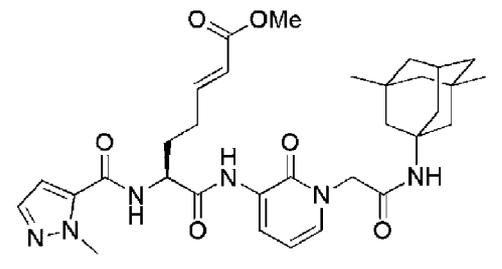
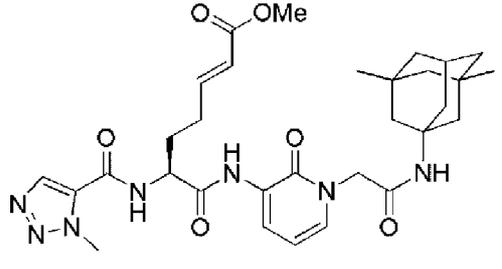
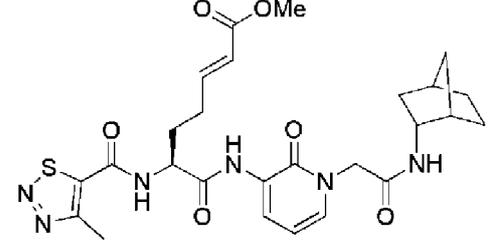
III-90:		(S, E)-N-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(метилсульфонил)-1-оксогекс-5-ен-2-ил)-3-метилбензофуран-2-карбоксамид
III-91:		(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-92		(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-93		(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

III-94		<p>(S,E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-95		<p>(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-96		<p>(6S,E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-97		<p>(6S,E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2,5-</p>

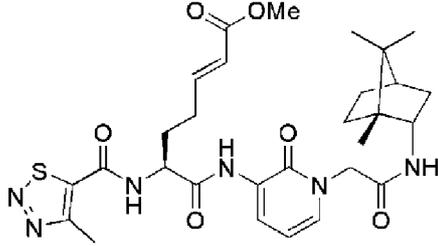
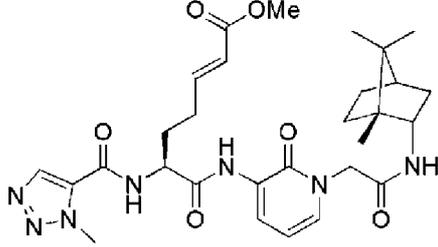
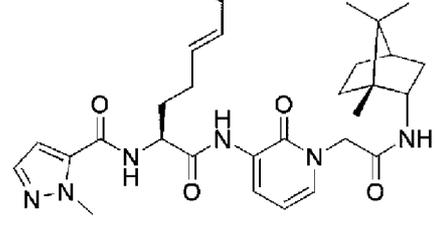
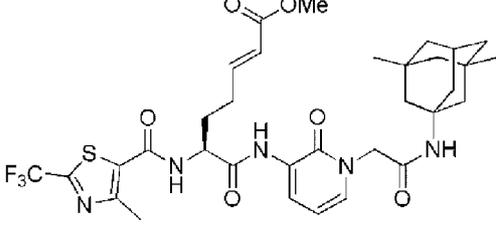
		дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-98		(6S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-99		(S, E)-этил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-100		(S, E)-N-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(метилсульфонил)-1-оxohex-5-en-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид
III-101		(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(2H-1,2,3-

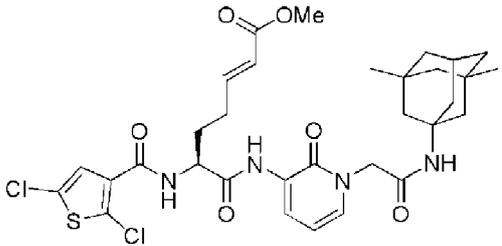
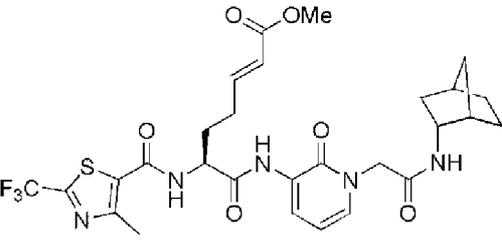
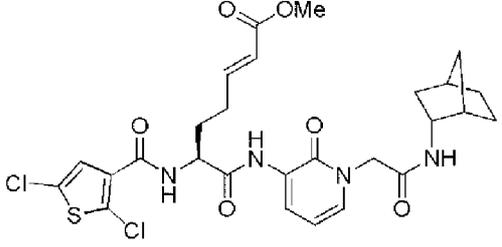
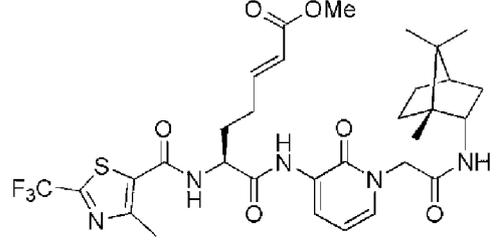
		триазол-4-карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-102		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-103		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-104		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-105		(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-106		(S,E)-метил 6-(бензофуран-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-

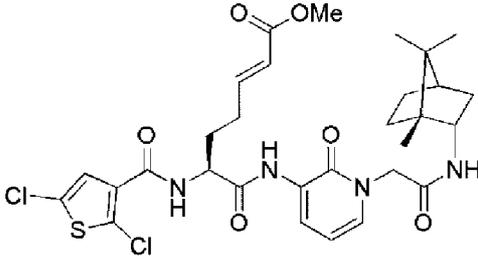
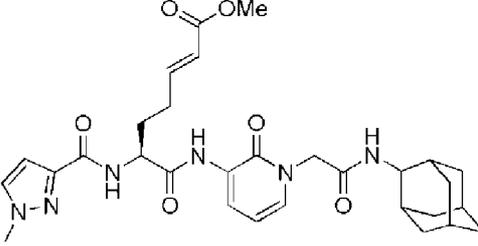
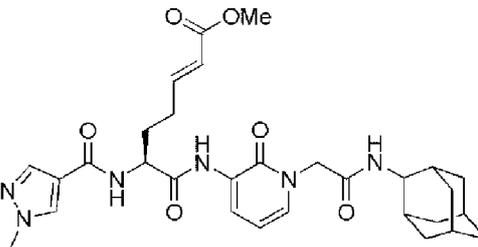
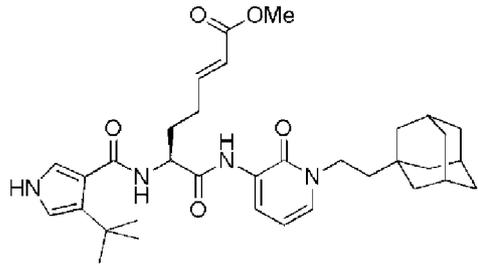
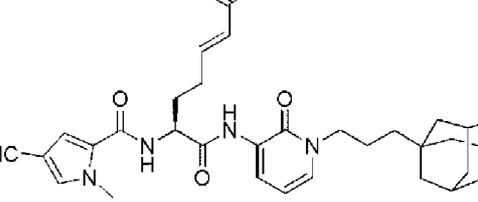
		дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксогепт-2-еноат
III-107		(S,E)-метил 6- (бензо [b] тиофен-3- карбоксамидо) -7- (1- (2- (2- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 7-оксогепт-2-еноат
III-108		(S,E)-метил 7- (1- (2- (3,5,7-триметил-1- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 6- (4-метил-1,2,3- триадиазол-5-карбоксамидо) - 7-оксогепт-2-еноат
III-109		(S,E)-метил 7- (1- (2- (3,5,7-триметил-1- адамантиламино) -2- оксоэтил) -2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино) - 6- (1-метил-1Н-пиразол-5- карбоксамидо) -7-оксогепт- 2-еноат
III-110		(S,E)-метил 7- (1- (2- ( (1R,2R,4S) - бицикло [2.2.1] гептан-2- иламино) -2-оксоэтил) -2- оксо-1,2-дигидропиридин-3- иламино) -6- (4-метил-1,2,3- триадиазол-5-карбоксамидо) - 7-оксогепт-2-еноат

III-111		<p>(<i>S,E</i>)-метил 7-(1-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-112		<p>(<i>S,E</i>)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-113		<p>(<i>S,E</i>)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-114		<p>(<i>S,E</i>)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-115		<p>(<i>S,E</i>)-метил 7-(1-(2-((1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-</p>

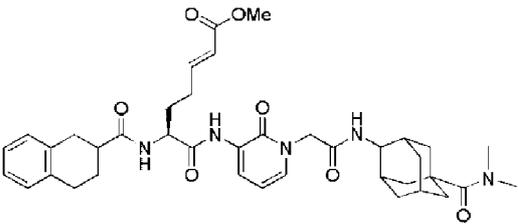
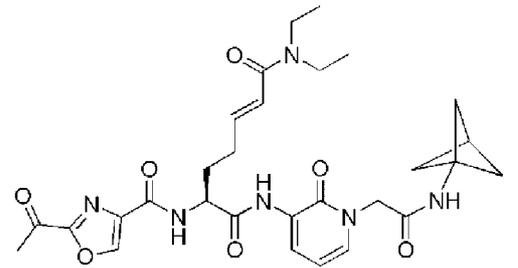
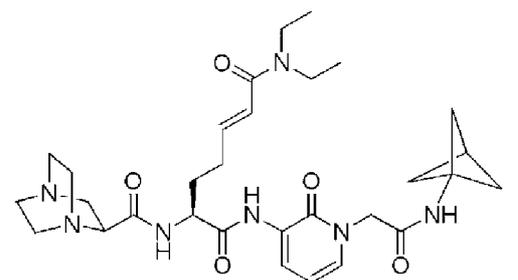
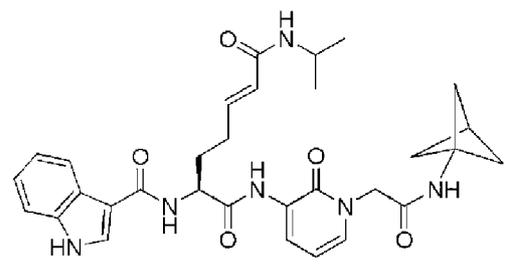
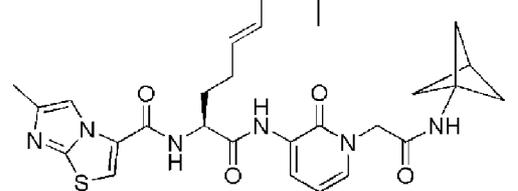
		<p>тиадиазол-5-карбоксамидо) - 7-оксогепт-2-еноат</p>
III-116		<p>(S,E)-метил 7-(1-(2- (1S,2R,4R)- бицикло[2.2.1]гептан-2- иламино)-2-оксоэтил)-2- оксо-1,2-дигидропиридин-3- иламино)-6-(1-метил-1H- 1,2,3-триазол-5- карбоксамидо)-7-оксогепт- 2-еноат</p>
III-117		<p>(S,E)-метил 7-(1-(2- (1S,2R,4R)- бицикло[2.2.1]гептан-2- иламино)-2-оксоэтил)-2- оксо-1,2-дигидропиридин-3- иламино)-6-(1-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-7- оксогепт-2-еноат</p>
III-118		<p>(S,E)-метил 7-(1-(2-(2- адамантиламино)-2- оксоэтил)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино)- 6-(4-метил-1,2,3- тиадиазол-5-карбоксамидо)- 7-оксогепт-2-еноат</p>
III-119		<p>(S,E)-метил 7-(1-(2-(2- адамантиламино)-2- оксоэтил)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-3-иламино)- 6-(1-метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)-7-оксогепт- 2-еноат</p>

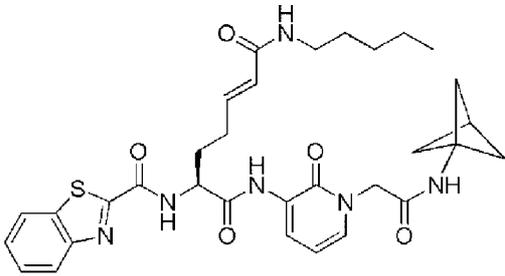
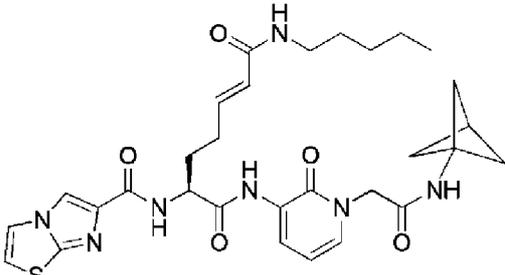
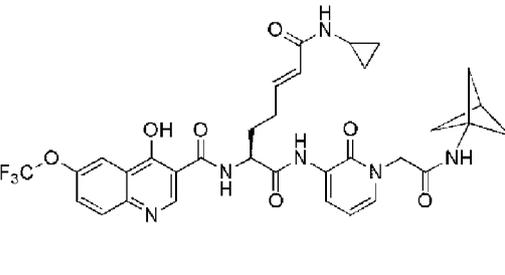
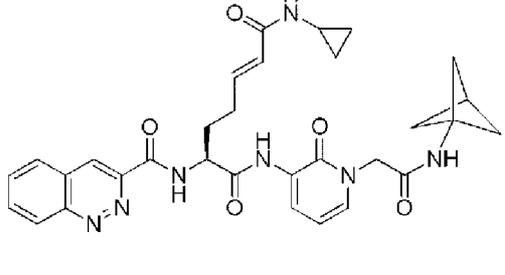
III-120		<p>(S,E)-метил 6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат</p>
III-121		<p>(S,E)-метил 6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат</p>
III-122		<p>(S,E)-метил 6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат</p>
III-123		<p>(S,E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>

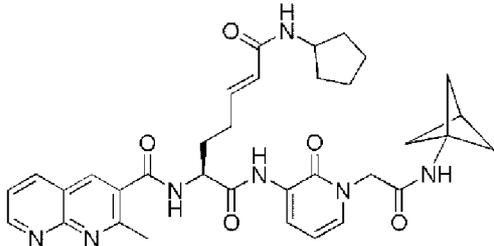
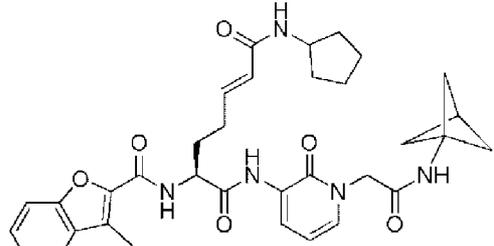
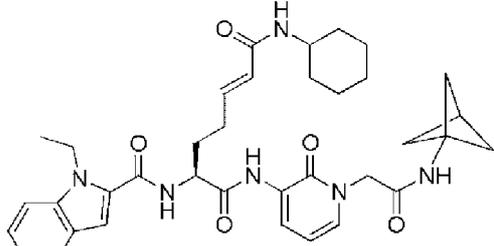
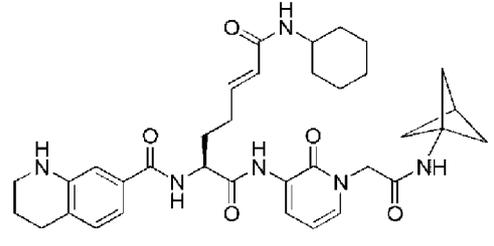
III-124		(S,E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-125		(S,E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-126		(S,E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-127		(S,E)-метил 6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

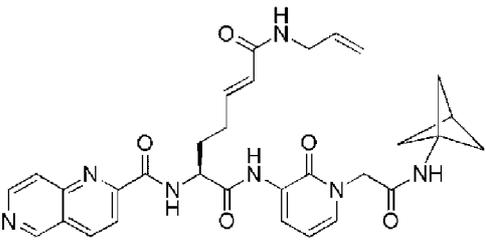
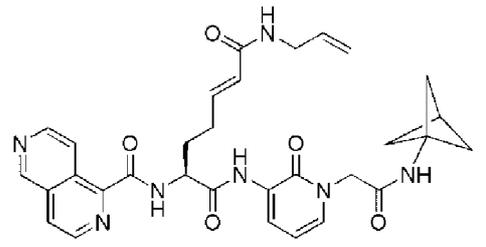
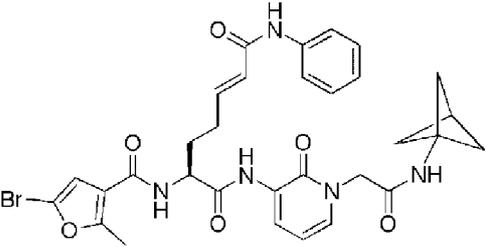
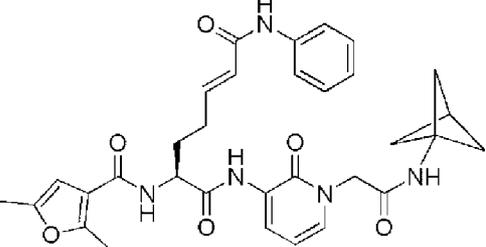
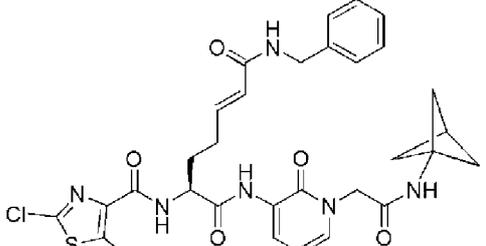
III-128		<p>(S,E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат</p>
III-129		<p>(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-пирозол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-130		<p>(S,E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-пирозол-4-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-131		<p>(S,E)-метил 6-(4-третбутил-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(1-адамантиламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-132		<p>(S,E)-метил 6-(4-циано-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)-7-(1-(3-(1-адамантиламино)пропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-</p>

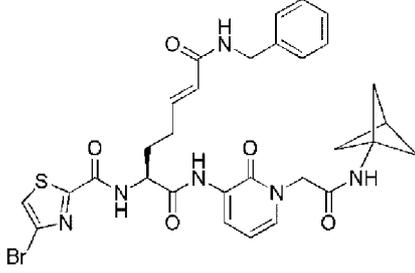
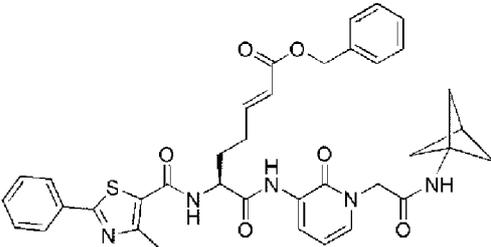
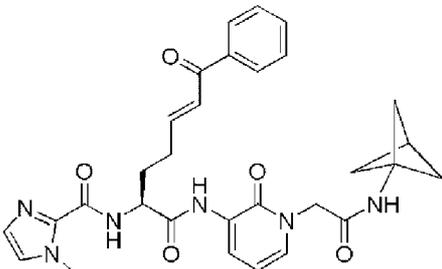
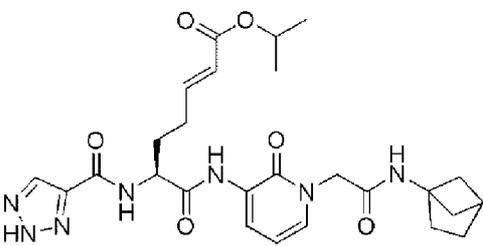
		иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-133		(S,E)-метил 7-(1-(3-(2-оксопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-метоксиоксазол-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-134		(S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2-изопропилноксазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-135		(6S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-136		(S,E)-метил 7-(1-(2-(5-карбоксо-2-аминоадамтан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метилпиримидин-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

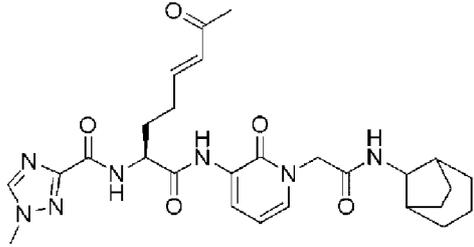
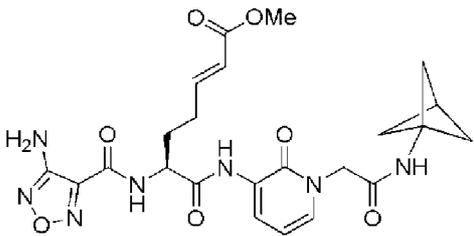
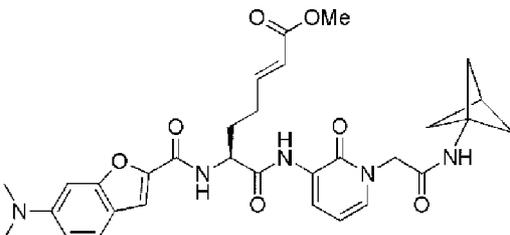
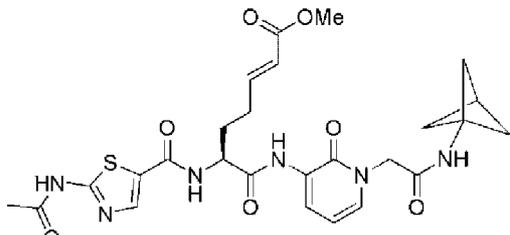
III-137		(6 <i>S</i> , <i>E</i> )-метил 7-(1-(2-(4-аминоадамантан- <i>N,N</i> -диметил-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-138		(S, <i>E</i> )-6-(2-ацетилоксазол-4-карбоксамидо)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диэтилгепт-2-енедиамид
III-139		(S, <i>E</i> )-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-((S)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамидо)-N1,N1-диэтилгепт-2-енедиамид
III-140		(S, <i>E</i> )-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(1H-индол-3-карбоксамидо)-N1-изопропилгепт-2-енедиамид
III-141		(S, <i>E</i> )-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-изопропил-6-(6-

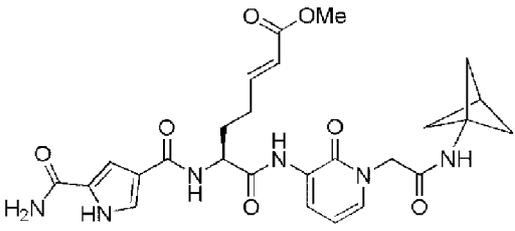
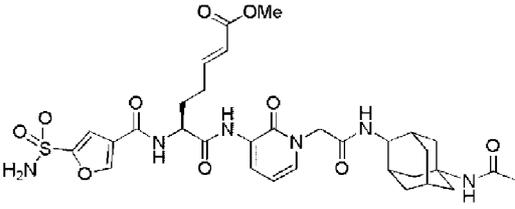
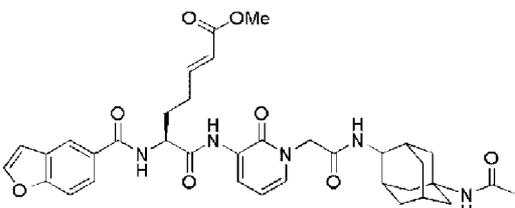
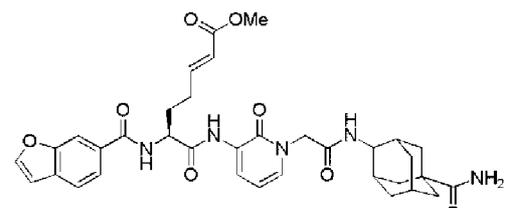
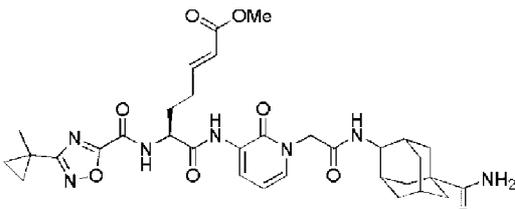
		метилимидазо [2, 1-b] тиазол-3-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид
III-142		(S, E) -6- (бензо [d] тиазол-2-карбоксамидо) -N7- (1- (2- (бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -N1-пентилгепт-2-енедиамид
III-143		(S, E) -N7- (1- (2- (бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6- (имидазо [2, 1-b] тиазол-6-карбоксамидо) -N1-пентилгепт-2-енедиамид
III-144		(S, E) -N7- (1- (2- (бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -N1-циклопропил-6- (4-гидрокси-6- (трифторметокси) хинолин-3-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид
III-145		(S, E) -N7- (1- (2- (бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) -6- (циннолин-3-карбоксамидо) -N1-циклопропилгепт-2-енедиамид

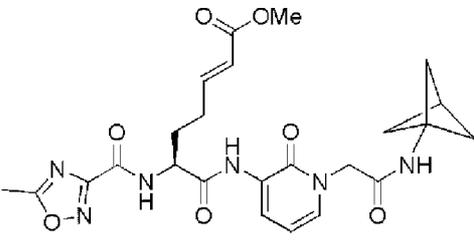
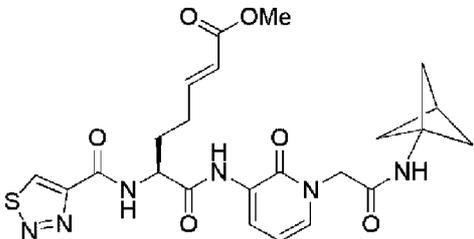
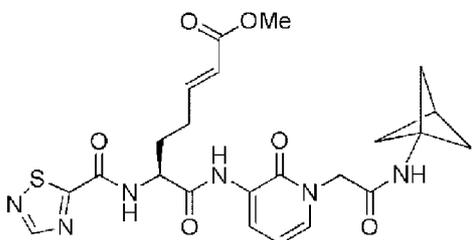
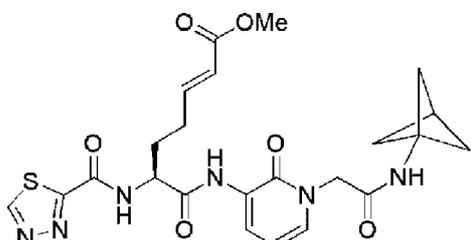
III-146		<p>(S,E)-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклопентил-6-(2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид</p>
III-147		<p>(S,E)-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклопентил-6-(3-этилбензофуран-2-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид</p>
III-148		<p>(S,E)-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклогексил-6-(1-этил-1H-индол-2-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид</p>
III-149		<p>(S,E)-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклогексил-6-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид</p>

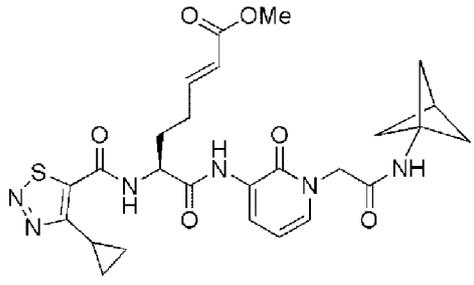
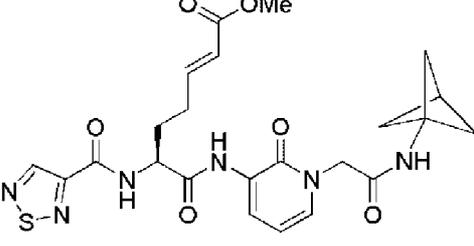
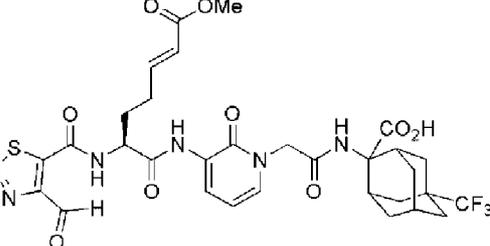
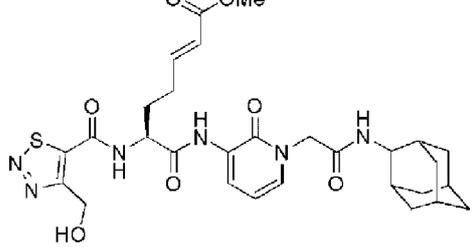
III-150		(S, E)-N1-аллил-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6-(1,6-нафтиридин-2-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид
III-151		(S, E)-N1-аллил-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6-(2,6-нафтиридин-1-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид
III-152		(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6-(5-бром-2-метилфуран-3-карбоксамидо) -N1-фенилгепт-2-енедиамид
III-153		(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамидо) -N1-фенилгепт-2-енедиамид
III-154		(S, E)-N1-бензил-N7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) -2-оксоэтил) -2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) -6-(2,5-дихлортиазол-4-

		карбоксамидо) гепт-2-енедиамид
III-155		(S,E)-N1-бензил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-бромтиазол-2-карбоксамидо) гепт-2-енедиамид
III-156		(S,E)-бензил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-157		(S,E)-N-(1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,7-диохо-7-фенилгепт-5-ен-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамид
III-158		(S,E)-изопропил 7-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо) гепт-2-еноат

III-159		<p>N-((2<i>S,E</i>)-1-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,7-диоксоокт-5-ен-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>
III-160		<p>(<i>S,E</i>)-метил 6-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-161		<p>(<i>S,E</i>)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(6-(диметиламино)бензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат</p>
III-162		<p>(<i>S,E</i>)-метил 6-(2-acetamidотиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат</p>

III-163		(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино) )-2-оксоэтил) )-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) )-6-(5-карбамоил-1H-пиррол-3-карбоксамидо) )-7-оксогепт-2-еноат
III-164		(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамантан) )-2-оксоэтил) )-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) )-6-(5-сульфамоилфуран-3-карбоксамидо) )гепт-2-еноат
III-165		(S, E)-метил 6-(бензофуран-5-карбоксамидо) )-7-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамантан) )-2-оксоэтил) )-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) )-7-оксогепт-2-еноат
III-166		(S, E)-метил 6-(бензофуран-6-карбоксамидо) )-7-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид) )-2-оксоэтил) )-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) )-7-оксогепт-2-еноат
III-167		(S, E)-метил 7-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид) )-2-оксоэтил) )-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино) )-6-(3-(1-метилциклопропил) )-1,2,4-

		оксадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-168		(S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-169		(S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-170		(S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-171		(S,E)-метил 7-(1-(2-(бицикло [1.1.1] пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо) гепт-2-еноат

III-172		(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-циклопропил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-173		(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамидо) гепт-2-еноат
III-174		(S, E)-метил 6-(4-формил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-карбокси-2-амино-5-(трифторметил) адамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-175		(S, E)-метил 6-(4-(гидроксиметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

или его фармацевтически приемлемая соль.

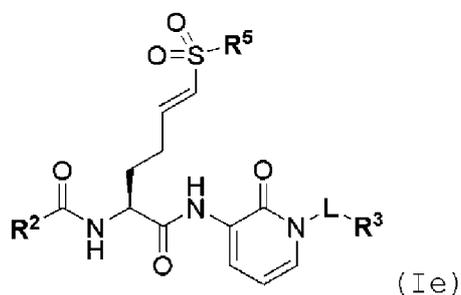
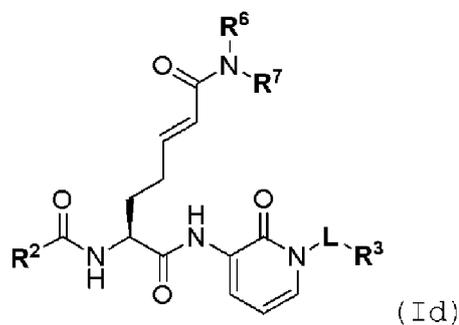
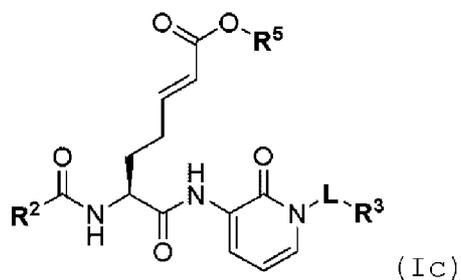
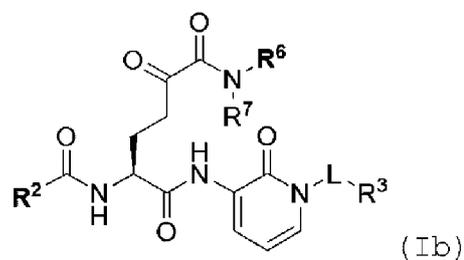
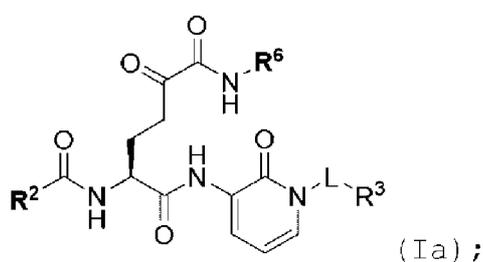
В очень предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из: III-1, III-2, III-3, III-4, III-5, III-6, III-7, III-8, III-9, III-10, III-11, III-12, III-13, III-14, III-15, III-16, III-17, III-18, III-19, III-20, III-21, III-22, III-23, III-24, III-25, III-26, III-27, III-29, III-30, III-31, III-32, III-33, III-34,

Ш-35, Ш-36, Ш-37, Ш-38, Ш-39, Ш-40, Ш-41, Ш-42, Ш-43, Ш-44, Ш-45, Ш-46, Ш-48, Ш-49, Ш-50, Ш-51, Ш-52, Ш-53, Ш-54, Ш-55, Ш-56, Ш-57, Ш-58, Ш-59, Ш-60, Ш-61, Ш-62, Ш-63, Ш-64, Ш-65, Ш-66, Ш-67, Ш-68, Ш-69, Ш-70, Ш-71, Ш-72, Ш-73, Ш-74, Ш-75, Ш-76, Ш-77, Ш-83, Ш-84, Ш-85, Ш-86, Ш-87, Ш-88, Ш-89, Ш-90, Ш-91, Ш-92, Ш-93, Ш-94, Ш-95, Ш-96, Ш-97, Ш-98, Ш-99, Ш-100, Ш-101, Ш-102, Ш-103, Ш-104, Ш-105, Ш-106, Ш-107, Ш-108, Ш-109, Ш-110, Ш-111, Ш-112, Ш-113, Ш-114, Ш-115, Ш-116, Ш-117, Ш-118, Ш-119, Ш-120, Ш-121, Ш-122, Ш-123, Ш-124, Ш-125, Ш-126, Ш-127, Ш-128, Ш-129, Ш-130, Ш-134, Ш-135, Ш-140, Ш-142, Ш-145, Ш-147, Ш-148, Ш-150, Ш-152, Ш-153, Ш-155, Ш-165, Ш-166, Ш-169, Ш-170, Ш-171, Ш-172 и Ш-173;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Способ получения соединений по изобретению

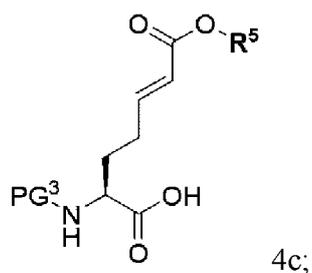
В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу синтеза соединения формулы (I), в частности, любого соединения из любого одного формул (Ia) - (Ie):



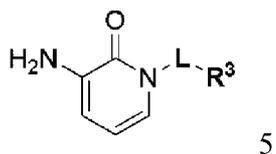
Еще один аспект настоящего изобретения относится к получению соединений формулы (Ic).

Приведенный на схеме 1 способ получения соединения формулы (Ic) включает следующие стадии в следующем порядке:

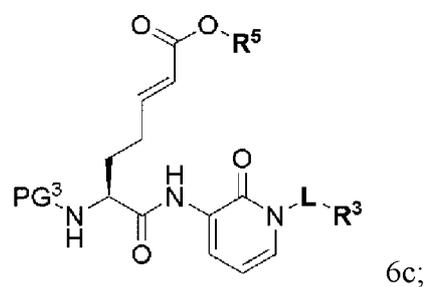
Стадия 1С: получение соединения 4с



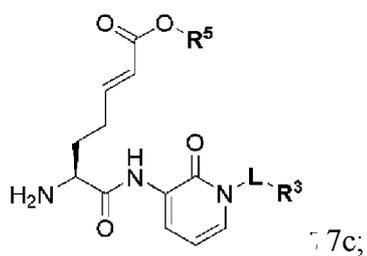
Стадия 2C: проведение реакции сочетания соединения 4c с соединением 5



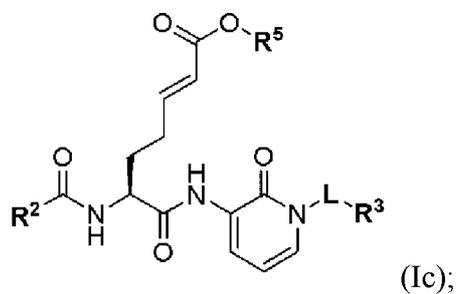
с получением соединения 6c



Стадия 3C: удаление защитной группы для аминогруппы PG³ с получением соединения 7c

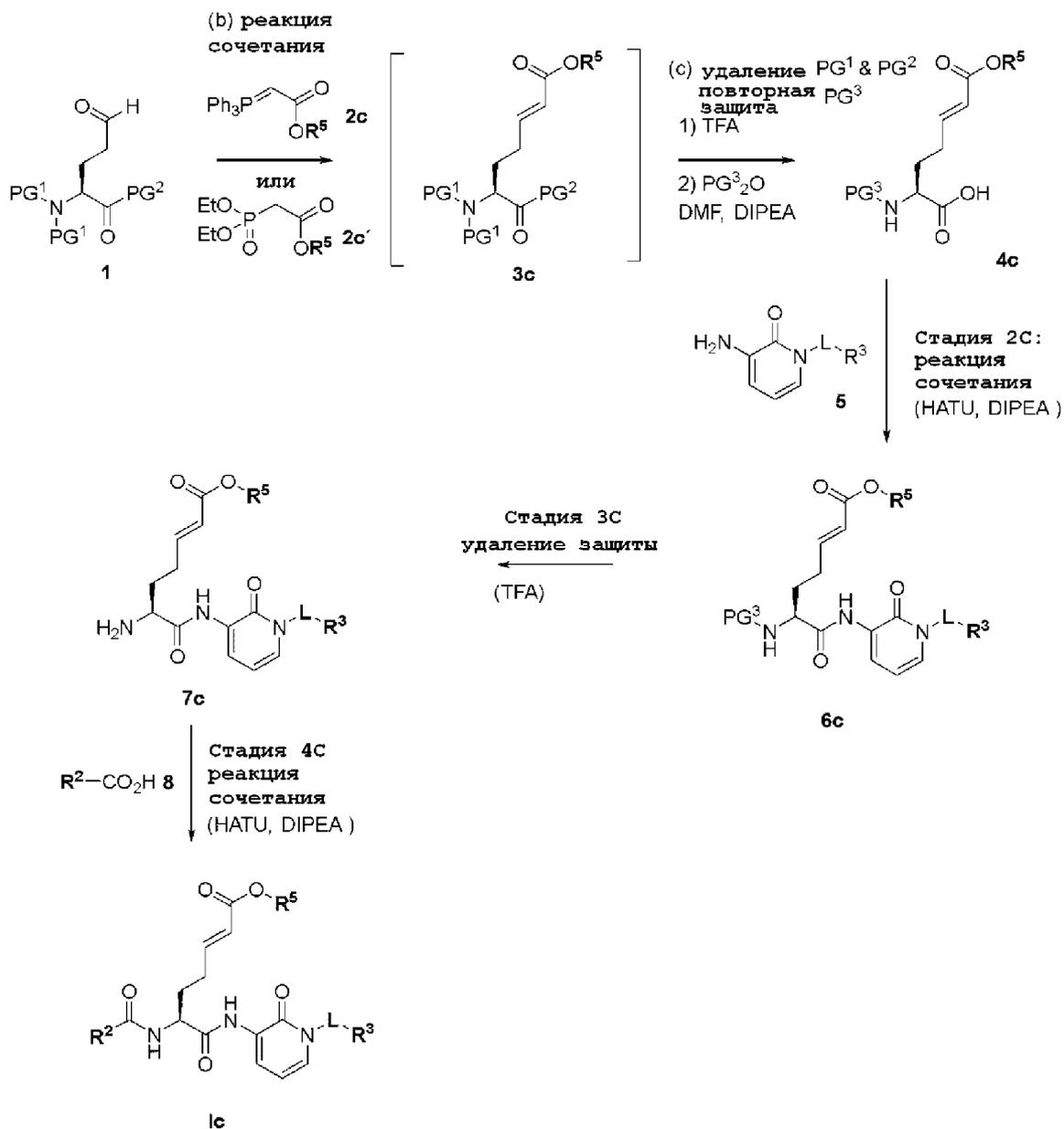


Стадия 4C: проведение реакции сочетания соединения 7c с карбоновой кислотой (R²-CO₂H 8) с получением соединения формулы (Ic)



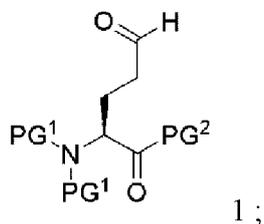
где L, R², R³, R⁵ имеют значения, определенные выше в формуле (Ic), и PG³ представляет собой собой защитную группу для аминогруппы.

Схема 1

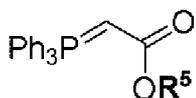


Необязательно, стадия 1С' может быть проведена перед стадией 1С:

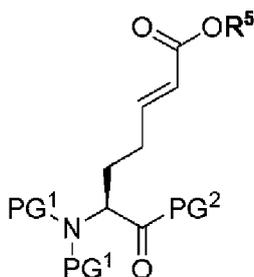
(а) получение защищенного альдегида 1



(b) проведение реакции сочетания альдегида 1 с илидом трифенилфосфония 2с с получением промежуточного соединения 3с;



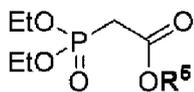
2c



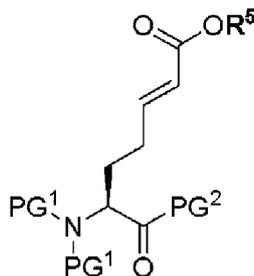
3c

или, в качестве варианта,

(b') проведение реакции сочетания альдегида 1 с фосфонатом 2c' с получением промежуточного соединения 3c;



2c'



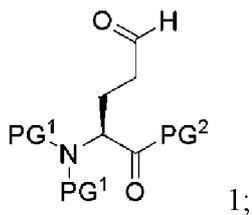
3c

(с) удаление защитных групп PG<sup>1</sup> и PG<sup>2</sup> соединения 3c и введение защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 4c.

Вследствие этого, следующий метод получения соединений формулы (Ic) является предпочтительным:

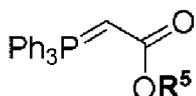
Стадия 1C':

(а) получение защищенного альдегида 1

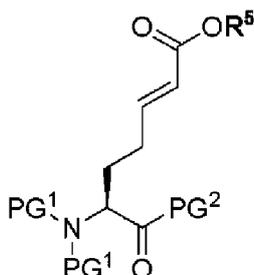


1;

(b) проведение реакции сочетания альдегида 1 с илидом трифенилфосфония 2c с получением промежуточного соединения 3c;



2c

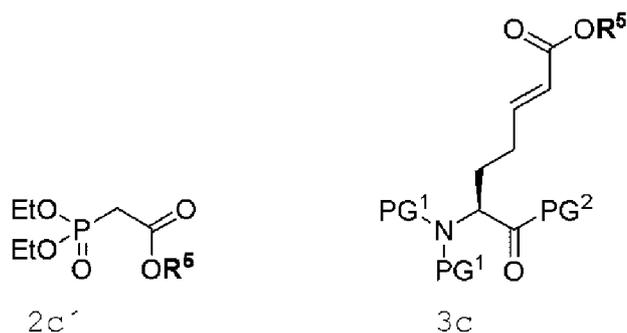


3c

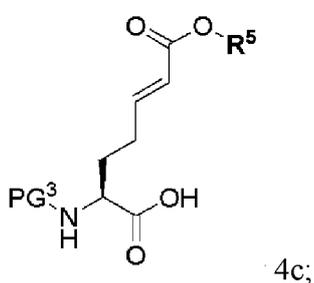
или в качестве варианта

(b') проведение реакции сочетания альдегида 1 с фосфонатом 2c' с получением

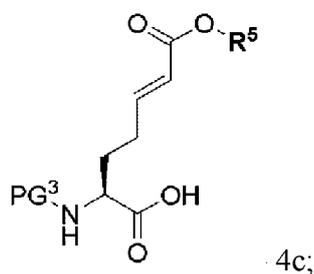
промежуточного соединения 3с;



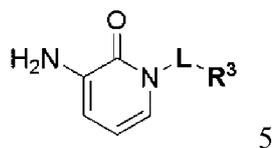
(с) удаление защитных групп  $PG^1$  и  $PG^2$  соединения 3с, предпочтительно, в кислотных условиях, и введение защитной группы для аминогруппы  $PG^3$  с получением соединения 4с



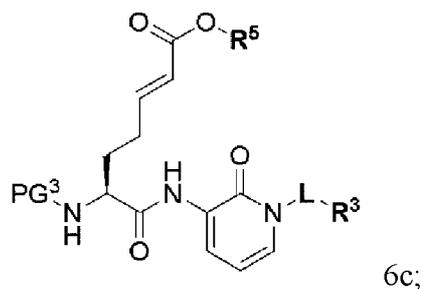
Стадия 1С: получение соединения 4с



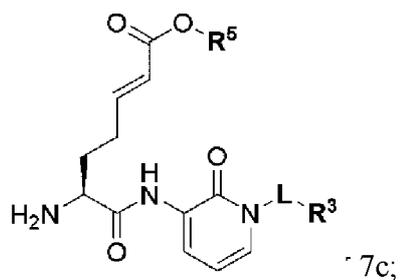
Стадия 2С: проведение реакции сочетания соединения 4с с соединением 5



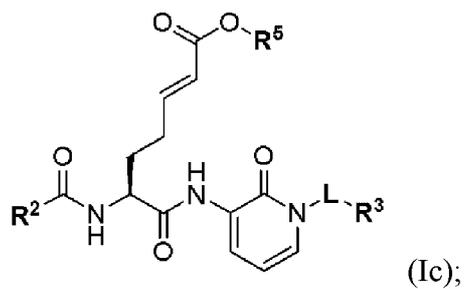
с получением соединения 6с



Стадия 3С: удаление защитной группы для аминогруппы  $PG^3$  с получением соединения 7с



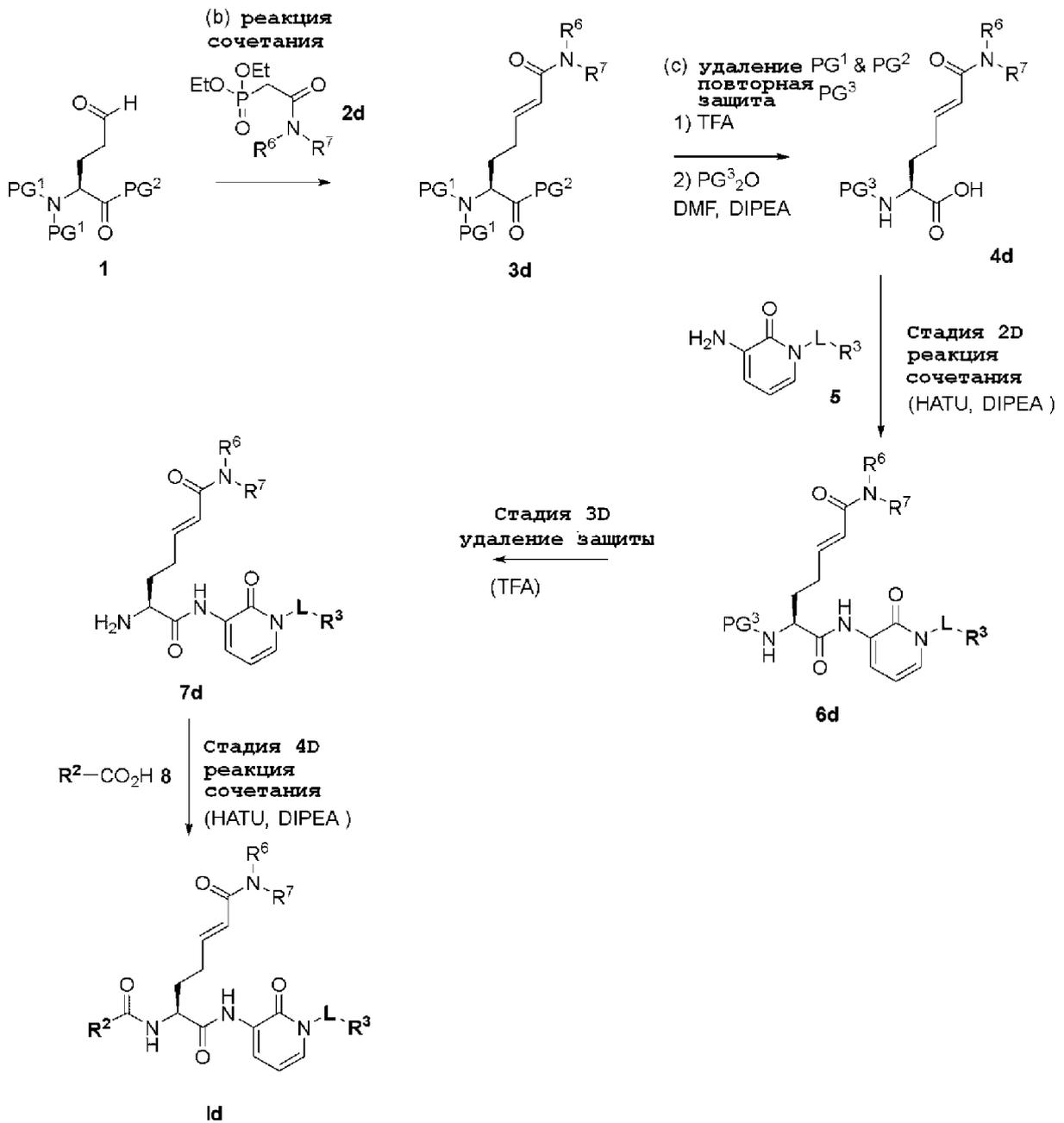
Стадия 4С: проведение реакции сочетания соединения 7с с карбоновой кислотой ( $R^2\text{-CO}_2\text{H}$  8) с получением соединения формулы (Ic)



где L,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  имеют значения, определенные выше в формуле (Ic), и  $\text{PG}^1$  и  $\text{PG}^3$  представляют собой защитные группы для аминогрупп,

$\text{PG}^2$  представляют собой защитную группу для карбоксильной группы.

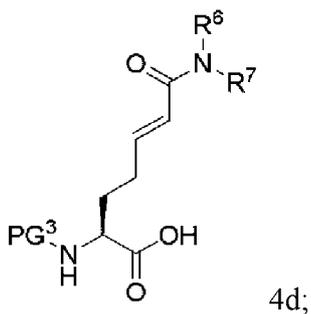
Схема 2



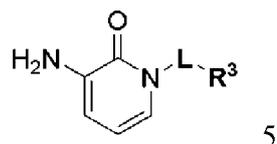
Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к получению соединений формулы (Id).

Приведенный на схеме 2 способ получения соединения формулы (Id) включает следующие стадии:

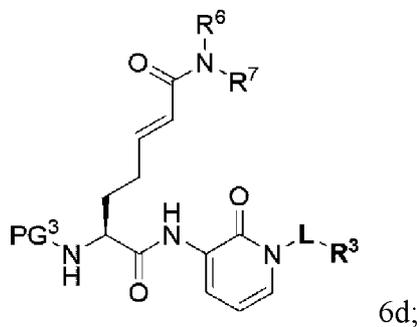
Стадия 1D: получение соединения 4d



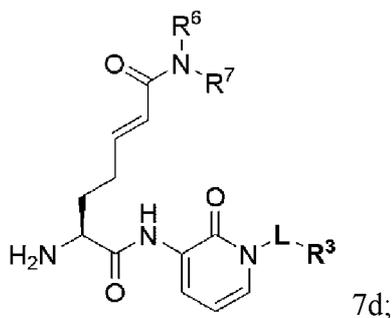
Стадия 2D: проведение реакции сочетания соединения 4d с соединением 5



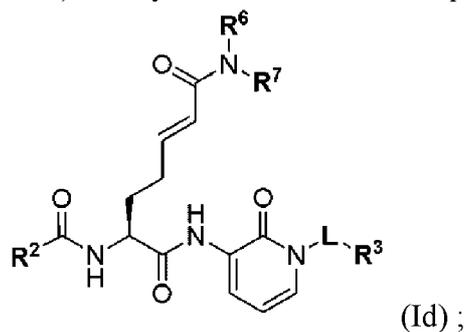
с получением соединения 6d



Стадия 3D: удаление защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 7d



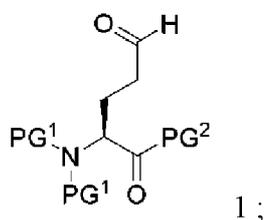
Стадия 4D: проведение реакции сочетания соединения 7d с карбоновой кислотой (R<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H 8) с получением соединения формулы (Id)



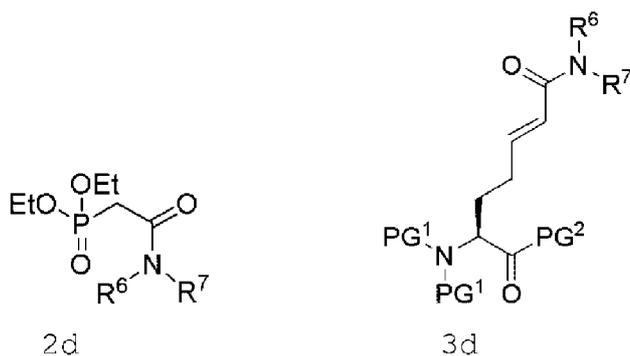
где L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> имеют значения, определенные выше в формуле (Id), и PG<sup>3</sup> представляет собой собой защитную группу для аминогруппы.

Необязательно, стадия 1D' может быть проведена перед стадией 1D:

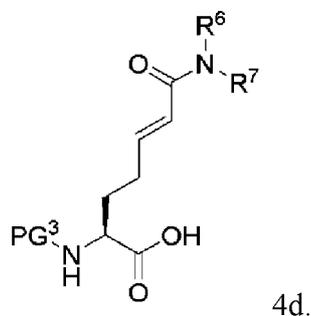
(a) получение защищенного альдегида 1



(b) проведение реакции сочетания альдегида 1 с фосфонатом 2d с получением промежуточного соединения 3d;



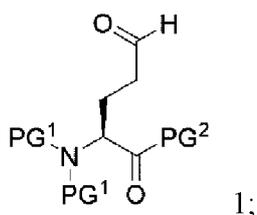
(c) удаление защитных групп PG<sup>1</sup> и PG<sup>2</sup> соединения 3d, предпочтительно, в кислотных условиях, и введение защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 4d



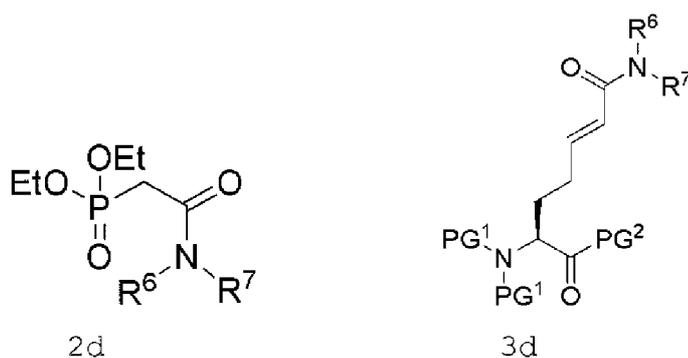
Вследствие этого, следующий способ получения соединений формулы (Id) является предпочтительным:

Стадия 1D':

(a) получение защищенного альдегида 1

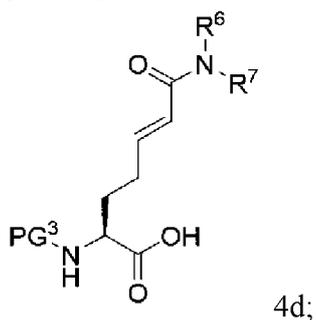


(b) проведение реакции сочетания альдегида 1 с фосфонатом 2d с получением промежуточного соединения 3d;

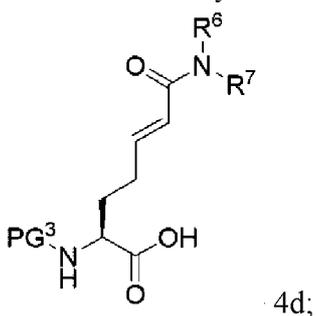


(c) удаление защитных групп PG<sup>1</sup> и PG<sup>2</sup> соединения 3d, предпочтительно, в

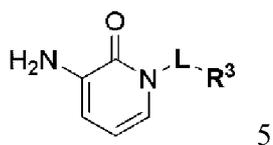
кислотных условиях, и введение защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 4d



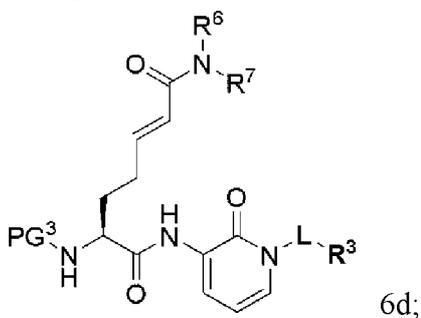
Стадия 1D: получение соединения 4d



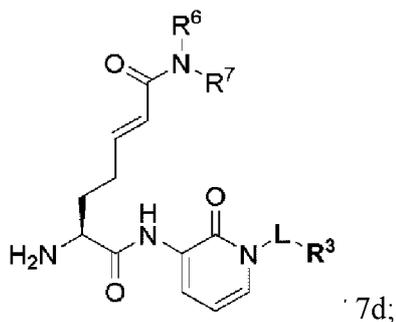
Стадия 2D: проведение реакции сочетания соединения 4d с соединением 5



с получением соединения 6d

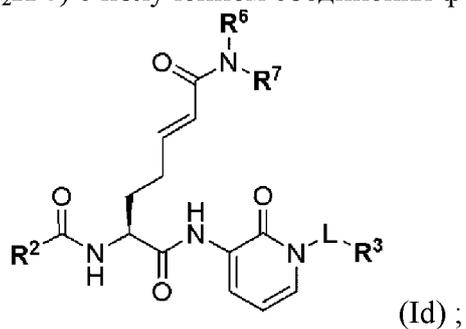


Стадия 3D: удаление защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 7d



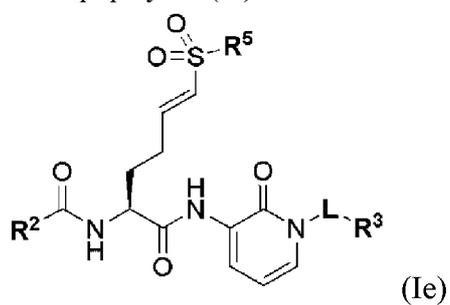
Стадия 4D: проведение реакции сочетания соединения 7d с карбоновой кислотой

(R<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H 8) с получением соединения формулы (Id)



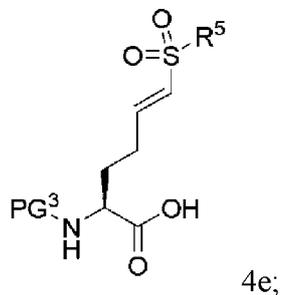
где L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> имеют значения, определенные выше в формуле (Id), и PG<sup>3</sup> представляет собой защитную группу для аминогруппы.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к получению соединений формулы (Ie).

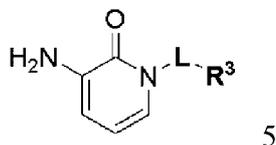


Приведенный на схеме 3 способ получения соединения формулы (Ie) включает:

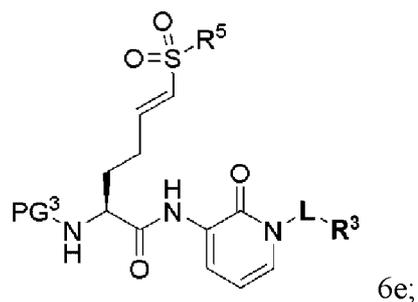
Стадия 1E: получение соединения 4e



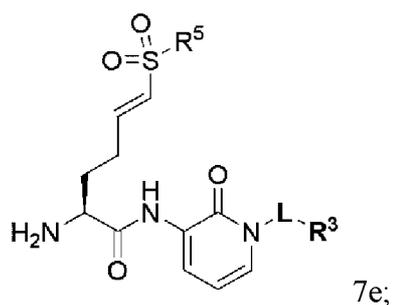
Стадия 2E: проведение реакции сочетания соединения 4e с соединением 5



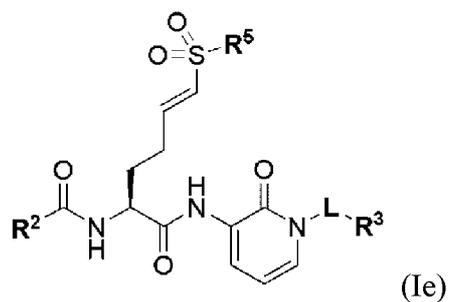
с получением соединения 6e



Стадия 3E: удаление защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 7e

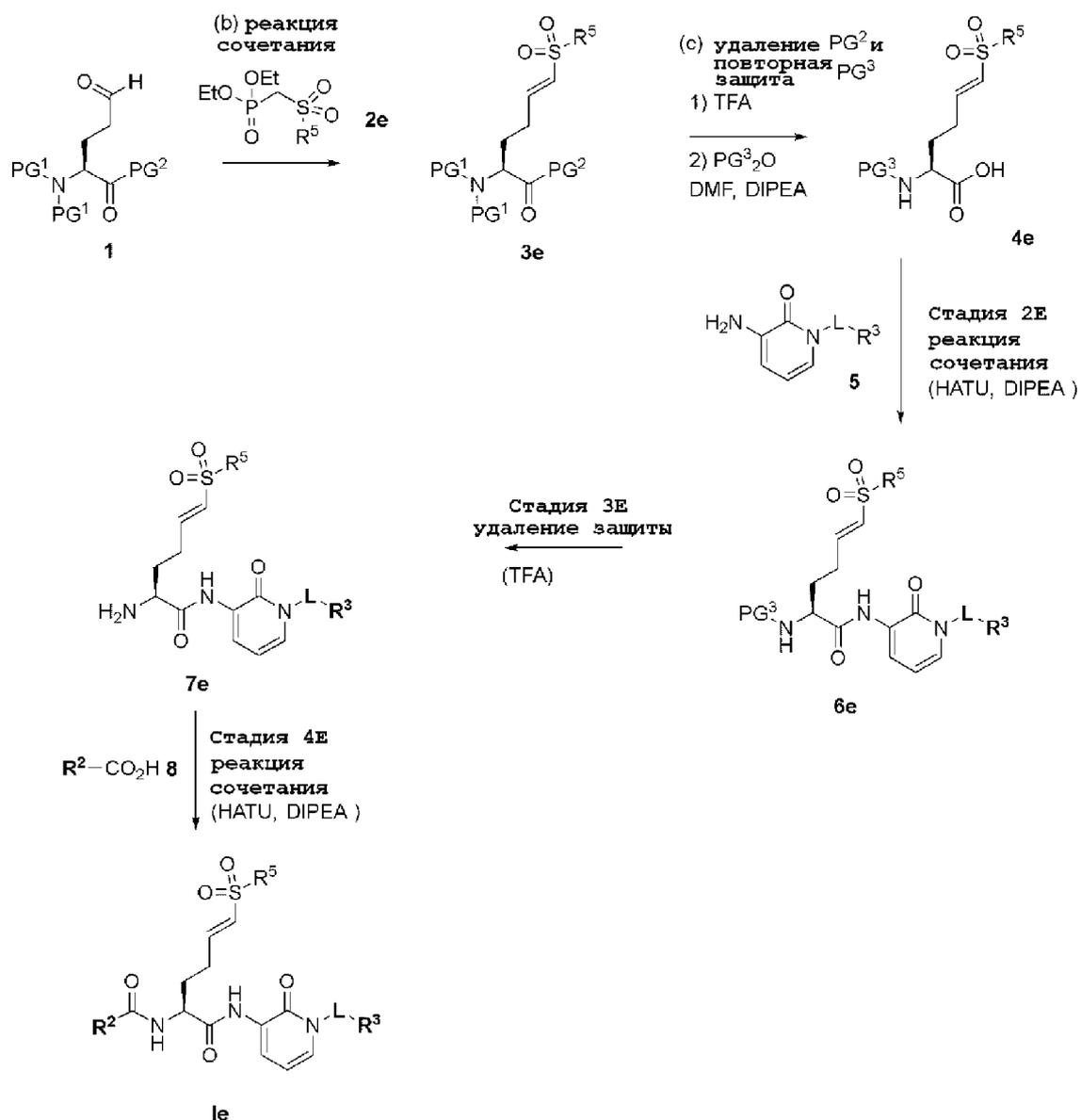


Стадия 4E: проведение реакции сочетания соединения 7e с карбоновой кислотой (R<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H 8) с получением соединения формулы (Ie)



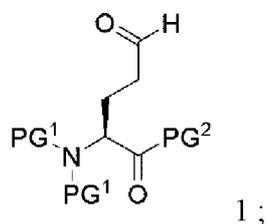
где L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> имеют значения, определенные выше в формуле (Ie), и PG<sup>3</sup> представляет собой собой защитную группу для аминогруппы.

Схема 3

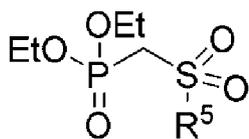


Необязательно, стадия 1E' может быть проведена перед стадией 1E:

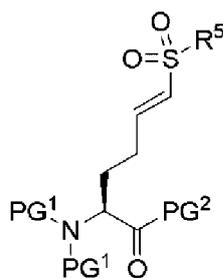
(a) получение защищенного альдегида 1



(b) проведение реакции сочетания альдегида 1 с сульфилметилфосфонатом 2e с получением промежуточного соединения 3e;

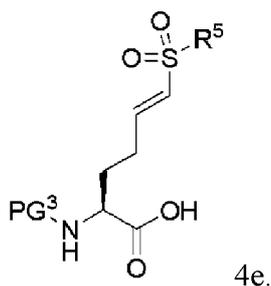


2e



3e

(с) удаление защитных групп PG<sup>1</sup> и PG<sup>2</sup> соединения 3e, предпочтительно, в кислотных условиях и введение защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 4e

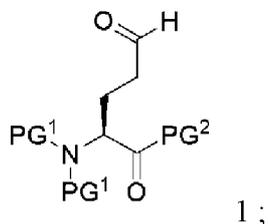


4e.

Вследствие этого, следующий способ получения соединений формулы (Ie) является предпочтительным:

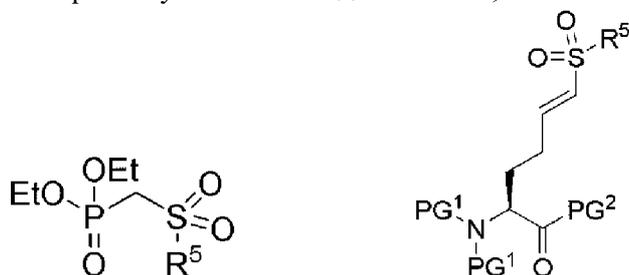
Стадия 1E':

(a) получение защищенного альдегида 1

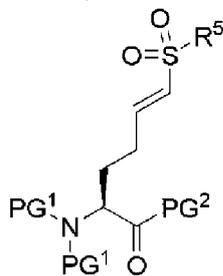


1 ;

(b) проведение реакции сочетания альдегида 1 с сульфонилметилфосфонатом 2e с получением промежуточного соединения 3e;

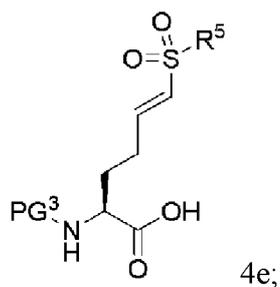


2e

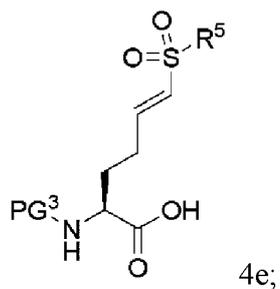


3e

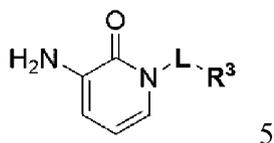
(с) удаление защитных групп PG<sup>1</sup> и PG<sup>2</sup> соединения 3e, предпочтительно, в кислотных условиях и введение защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 4e



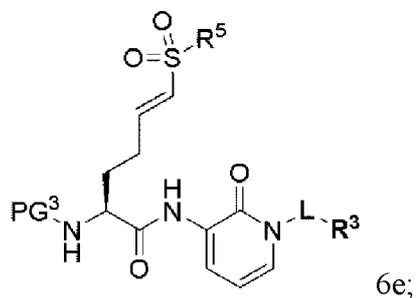
Стадия 1E: получение соединения 4e



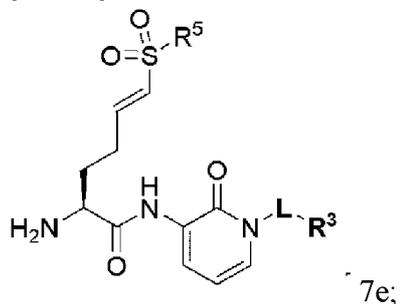
Стадия 2E: проведение реакции сочетания соединения 4e с соединением 5



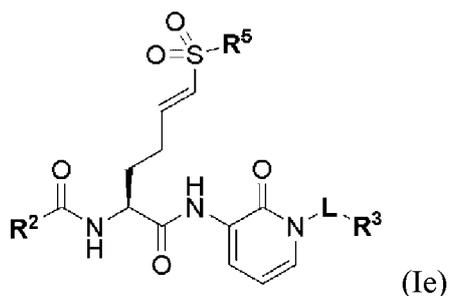
с получением соединения 6e



Стадия 3E: удаление защитной группы для аминогруппы PG³ с получением соединения 7e



Стадия 4E: проведение реакции сочетания соединения 7e с карбоновой кислотой (R²-CO₂H 8) с получением соединения формулы (Ie)



где L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> имеют значения, определенные выше в формуле (Ie), и PG<sup>3</sup> представляет собой защитную группу для аминогруппы.

В альтернативном методе синтеза, сначала последовательно удаляют все защитные группы PG<sup>1</sup> и PG<sup>2</sup> и селективно вводят защитную группу PG<sup>3</sup>. Предпочтительно, когда PG<sup>1</sup> и PG<sup>3</sup> являются одинаковыми.

Используемый в изобретении термин "защитные группы" относится к широко используемым в органическом синтезе защитным группам, предпочтительно, к защитным группам для аминогруппы и для карбоксильной группы. Предпочтительно, когда PG<sup>1</sup>, PG<sup>3</sup> и PG<sup>5</sup> представляют собой соответствующие защитные группы для аминогрупп. Предпочтительно, когда PG<sup>2</sup> и PG<sup>4</sup> представляют собой соответствующие защитные группы для карбоксильных групп. Предпочтительно, когда PG<sup>1</sup>, PG<sup>3</sup> и PG<sup>5</sup> могут быть выбраны из группы, состоящей или включающей ацетильную, бензольную, бензилоксикарбонильную (Cbz), третбутилкарбонильную, третбутил-оксикарбонильную (Boc) и флуоренилметиленоксильную группу (Fmoc). PG<sup>2</sup> и PG<sup>4</sup> могут быть выбраны из группы, состоящей или включающей метоксильную, этоксильную, изобутоксильную, третбутоксильную, бензилоксильную, предпочтительно, третбутоксильную группу.

На стадиях 2C, 2D, 2E, 4A, 4B, 4C, 4D и 4E, для промотирования реакции сочетания с аминогруппой промежуточного соединения, обычно используют активирующие реагенты, активирующие карбоновую кислоту ("Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup", Ayman El-Faham and Fernando Albericio, Chemical Reviews, 2011, 111(11), p.6557-6602). Активация может быть осуществлена отдельной реакцией или реакцией непосредственно в реакционной смеси. Предпочтительно, когда для активации группы карбоновой кислоты может быть использован любой из следующих реагентов, применяемых при проведении реакции сочетания: BOP (бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат), PyBOP (бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат), AOP (7-(азабензотриазол-1-ил)окситрис(диметиламино)фосфония гексафтор-фосфат), PyAOP ((7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидино-фосфония гексафтор-фосфат), TBTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил-амминия тетрафторборат), EEDQ (N-этокси-карбонил-2-этокси-1,2-дигидрохиолин), полифосфорная кислота (PPA), DPPA (дифенил-фосфорилазид), HATU (1-[бис(диметиламино)-метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат), HBTU (O-бензотриазол-1-ил-N, N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат), HOBT (1-гидроксибензотриазол), HOAt (1-гидрокси-7-азабензо-триазол), DCC (N, N'-

дициклогексилкарбодиимид), EDC (или EDAC или EDCI, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид), BOP-Cl (бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфина хлорид), TFFH (тетраметил-фторформамимидиния гексафторфосфат), BroP (бром-трис(диметил-амино)фосфония гексафторфосфат), PyBroP (бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат) и ClP (2-хлор-1,3-диметил-имидазолидиния гексафторфосфат), или, кроме того, аналогично действующие реагенты, позволяющие получать активированное промежуточное соединение, или их смесь.

#### Фармацевтическая композиция и применение в медицине

Поэтому, другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям общей формулы (I) в форме лекарственных препаратов, а также к их применению в медицине. Особенно предпочтительным является их применение в качестве ингибиторов трансглутаминаз, в частности, в качестве ингибиторов трансглутаминазы 2 (TG2).

Так, например, соединения формулы (I), описанные в настоящем изобретении или по настоящему изобретению, могут быть введены сами по себе или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать фармакологически приемлемую соль с органическими или неорганическими кислотами или основаниями. Примерами подходящих кислот для образования такой соли присоединения кислоты являются хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, салициловая кислота, п-аминосалициловая кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, сульфоновая кислота, фосфоновая кислота, хлорная кислота, азотная кислота, муравьиная кислота, пропионовая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, винная кислота, гидроксималеиновая кислота, пировиноградная кислота, фенилуксусная кислота, бензойная кислота, п-аминобензойная кислота, п-гидроксibenзойная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, азотистая кислота, гидроксietансульфоновая кислота, этиленсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафтилсульфоновая кислота, сульфаниловая кислота, камфорсульфоновая кислота, china acid, миндальная кислота, о-метилминдальная кислота, гидробензолсульфоновая кислота, пикриновая кислота, адипиновая кислота, d-о-толилвинная кислота, тартроновая кислота, (о, м, п)-толуиловая кислота, нафтиламинсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, и другие минеральные или карбоновые кислоты, хорошо известные специалистам в данной области. Эти соли получают традиционным способом путем контактирования соединения в форме свободного основания с достаточным количеством требуемой кислоты с образованием соли. Предпочтительными являются мезилатная соль, гидрохлоридная соль и трифторацетатная соль, и особенно предпочтительными являются трифторацетатная соль и гидрохлоридная соль.

В случае, когда соединения по изобретению содержат кислотные группы, соли могут

быть также образованы с неорганическими или органическими основаниями. Примерами подходящих неорганических или органических оснований являются, например, NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH, гидроксид тетраалкиламмония, лизин или аргинин и другие подобные основания. Соли могут быть приготовлены традиционным способом, используя методы, хорошо известные в данной области, например, путем обработки раствора соединения общей формулы (I) раствором кислоты, выбранной из упомянутой выше группы.

#### Способы применения

В еще одном аспекте настоящего изобретения, новые соединения общей формулы (I) применяют в качестве фармацевтически активного средства, то есть соединения формулы (I) применяют в медицине.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) в качестве активного ингредиента или его фармакологически приемлемые соли в качестве активного ингредиента, вместе с по меньшей мере одним фармакологически приемлемым носителем, вспомогательным веществом и/или разбавителем.

Описанные в изобретении соединения общей формулы (I) могут, в частности, применяться для лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных и/или вызванных трансклутаминазой 2.

Целиакия, непереносимость глютена ассоциирована с тканевой трансклутаминазой (TG 2). Еще одной очень важной группой показаний для лечения с применением ингибиторов тканевой трансклутаминазы являются фиброзные заболевания. Фиброзные заболевания характеризуются накоплением сшитых белков внеклеточного матрикса. К наиболее важным фиброзным заболеваниям относятся диабетическая нефропатия, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, фиброз почек, а также фиброз печени, для лечения которых могут быть применены описанные соединения.

В примере исследования биологической активности В-1, доказано, что соединения по изобретению в качестве обратимых и необратимых ингибиторов TG эффективно ингибируют активность TG, в частности TG2.

Используемый в изобретении термин "ингибирование" относится к способности соединения понижающе регулировать, уменьшать, понижать, подавлять, инактивировать или ингибировать, по меньшей мере, частично, активность фермента или экспрессию фермента или белка.

Поэтому, еще один аспект настоящего изобретения заключается в применении описанных соединений по изобретению общей формулы (I) или их фармацевтической композиции при лечении или профилактики аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рака, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения относятся к применению соединений общей формулы (I) для приготовления фармацевтической композиции,

применяемой для профилактики и/или лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рака, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения, предлагается способ предотвращения и/или лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рак, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний, где способ включает введение субъекту, в частности, человеку фармацевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения общей формулы (I) для предотвращения и/или лечения указанных аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рака, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний.

Аутоиммунные и воспалительные заболевания включают преимущественно множественный склероз, целиакию, болезнь Дюринга-Брока (герпетиформный дерматоз), глютеную атаксию, глютеную нейропатию, диабет, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку, псориаз и гингивит;

сосудистые заболевания включают атеросклероз, тромбоз, жесткость сосудов;

фиброзные заболевания, поражающие легкие, почки, печень, кожу или кишки, такие как кистозный фиброз, фиброз почек и диабетическую нефропатию, кишечный фиброз, идиопатический фиброз легких, фиброз печени;

заболевания печени, такие как алкогольный гепатит, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольный жировой гепатоз, цирроз печени, аутоиммунный гепатит или воспаление печени;

холестатические заболевания печени включают первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит;

рак включает глиобластому, меланому, рак поджелудочной железы, почечно-клеточную карциному, менингиому и рак молочной железы,

нейродегенеративные заболевания включают болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или болезнь Альцгеймера,

глазные заболевания включают глаукому, катаракты, макулярную дегенерацию или увеит;

кожные заболевания включают угри, псориаз, образование рубцов и старение кожи.

Более предпочтительно, когда соединение формулы (I) или его фармацевтическую композицию применяют при лечении или профилактики целиакии.

Кроме того, соединения общей формулы (I) могут быть введены в форме их фармацевтически активных солей, необязательно, с использованием практически нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или

твердых разбавителей. Лекарственные препараты приготавливают известным способом в обычном твердом или жидком носителе, или в твердом разбавителе, и обычном фармацевтически приемлемом вспомогательном веществе/требуемом веществе в соответствующей дозе. Предпочтительные препараты приготавливают в форме, пригодной для перорального применения, например, в форме пилюль, таблеток, таблеток с пленочной оболочкой, таблеток с покрытием, капсул и порошков.

Предпочтительными лекарственными формами являются таблетки, таблетки с пленочной оболочкой, таблетки с покрытием, желатиновые капсулы и непрозрачные капсулы. Любые фармацевтические композиции содержат по меньшей мере одно соединение общей формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемые соли в количестве от 5 мг до 500 мг, предпочтительно, от 10 мг до 250 мг, и наиболее предпочтительно, в количестве от 10 до 100 мг на одну лекарственную форму.

Кроме того, предметом настоящего изобретения являются фармацевтические препараты для перорального, парентерального, дермального, интрадермального, внутрижелудочного, внутрикожного, внутрисосудистого, внутривенного, внутримышечного, интраперитонеального, интраназального, интравагинального, интрабуккального, чрескожного, ректального, подкожного, сублингвального, местного, трансдермального или ингаляционного применения, содержащие, помимо типичных сред и твердых разбавителей, соединение общей формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат одно из раскрытых в настоящем изобретении соединений формулы (I) в качестве активного компонента, обычно смешанного с подходящими материалами, используемыми в качестве носителя, выбранными в зависимости от предполагаемой формы введения, то есть в форме таблеток для перорального введения, капсул (заполненных твердым, полутвердым или жидким веществом), гелей для перорального приема, элексигов, диспергируемых гранул, сиропов, суспензий и других подобных форм в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой. Например, соединение формулы (I) в качестве активного компонента может быть смешано с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, целлюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, тальк, маннит, этиловый спирт (в случае жидких форм) и другими подобными веществами для перорального приема в форме таблеток или капсул. Кроме того, при необходимости в смесь могут быть добавлены соответствующие связующие, смазывающие, дезинтегрирующие и окрашивающие вещества. Порошки и таблетки могут содержать указанные инертные носители в количестве от приблизительно 5% по массе до приблизительно 95% по массе от суммарной массы композиции по изобретению.

Подходящие для применения связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, подсластители из кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и

воски. Подходящие смазывающие вещества для применения в указанных лекарственных формах включают борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и другие подобные вещества. Дезинтегранты включают крахмал, метилцеллюлозу, циклодекстрины, гуаровую камедь и другие подобные вещества. При необходимости, в композицию могут быть введены подсластители, вкусовые добавки и консерванты. Некоторые из используемых выше терминов, а именно дезинтегранты, твердые разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества и другие подобные вещества, более подробно рассмотрены ниже.

Кроме того, композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением для контролирования скорости высвобождения любого одного или более компонентов или активных компонентов с целью оптимизации терапевтического эффекта, то есть ингибирующего эффекта и других подобных эффектов. Подходящие лекарственные формы с пролонгированным высвобождением включают таблетки с несколькими слоями покрытий, имеющими различную скорость разложения, или полимерные матрицы с контролируемым высвобождением, пропитанные активными компонентами, и таблетки или капсулы, содержащие такие пропитанные или инкапсулированные пористые полимерные матрицы.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера, следует упомянуть водные или водные пропиленгликолевые растворы для парентеральных инъекций или добавление подсластителей и замутнителей в растворы, суспензии и эмульсии для перорального введения.

Аэрозольные препараты, применяемые для ингаляций, могут включать растворы и твердые вещества в форме порошков, которые могут быть смешаны с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например, азот.

Для приготовления суппозиториев сначала расплавляют воск с низкой температурой плавления, например, смесь глицеридов жирных кислот, например, масло какао, и гомогенно диспергируют в нем активный компонент, путем перемешивания или аналогичных операций смешивания. Затем расплавленную однородную смесь разливают в соответствующие формы, охлаждают и благодаря этому отверждают.

К аналогичным лекарственным формам относятся препараты для перорального или парентерального введения в твердой форме, которые незадолго до применения должны быть превращены в препараты в жидкой форме. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть введены трансдермально. Трансдермальные композиции могут иметь форму кремов, лосьонов, аэрозолей и/или эмульсий.

Термин "капсула" обозначает специальный контейнер или корпус, изготовленный из метилцеллюлозы, поливиниловых спиртов или денатурированных желатинов или крахмалов, в который могут быть заключены активные вещества. Обычно, капсулы с твердой оболочкой приготавливают из смесей желатинов костей и кожи свиньи,

обладающих сравнительно высокой прочностью геля. Сама капсула может содержать небольшие количества окрашивающих веществ, замутнителей, смягчающих веществ и консервантов.

Таблетка представляет собой прессованную или литую твердую лекарственную форму, содержащую активные компоненты с соответствующими твердыми разбавителями. Таблетка может быть изготовлена путем прессования смесей или гранул, полученных методами влажного гранулирования, сухого гранулирования или трамбования, которые известны специалистам в данной области.

Пероральные гели представляют собой активные компоненты, диспергированные и растворенные в гидрофильной полутвердой матрице.

Порошки для композиций представляют собой порошковые смеси, содержащие активные компоненты и подходящие твердые разбавители, которые могут быть суспендированы в воде или соках.

Подходящими твердыми разбавителями являются вещества, которые обычно составляют большую часть композиции или лекарственной формы. Подходящие твердые разбавители включают сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит; крахмал, полученный из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля; целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза. Количество твердого разбавителя в композиции может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 95% от суммарной массы композиции, предпочтительно, от приблизительно 25 до приблизительно 75% по массе, более предпочтительно, от приблизительно 30 до приблизительно 60% по массе.

Термин "дезинтегранты" (разрыхлители) относится к материалам, добавляемым в композицию для обеспечения дезинтеграции и высвобождения лекарственного вещества. Подходящие дезинтегранты включают крахмал, модифицированный крахмал, который растворим в холодной воде, например карбоксиметилкрахмал натрия; природные и синтетические камеди, такие как камедь бобов рожкового дерева, карайя, гуаровая камедь и агар-агар; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия, микрокристаллические целлюлозы и сшитые микрокристаллические целлюлозы, такие как кроскармеллоза натрия; альгинаты, такие как альгиновая кислота и альгинат натрия; глины, такие как бентониты, и пенообразующие смеси. Количество дезинтегрантов, используемых в композиции, может составлять приблизительно от 2 до 20% в расчете на массу композиции, и, более предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 10% в расчете на массу композиции.

Связующие вещества представляют собой вещества, связывающие или склеивающие порошки друг с другом и, соответственно, выполняющие роль "клея" в композиции. Связующие вещества добавляют когезионные свойства крахмалу, который уже присутствует в твердых разбавителях или дезинтегрантах. Подходящие связующие вещества включают сахар, например сахарозу, крахмалы, получаемые из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля; природные камеди, такие как аравийская камедь, желатин и трагакантовая камедь; полученные из морских водорослей вещества, такие как альгиновая

кислота, альгинат натрия и альгинат кальция аммония, целлюлозные материалы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, и неорганические соединения, такие как алюмосиликат магния. Количество связующих веществ в композиции может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 20% от суммарной массы композиции, предпочтительно, от приблизительно 3 до приблизительно 10% по массе, и более предпочтительно, от приблизительно 3 до приблизительно 6% по массе.

Термин "смазывающее вещество" относится к веществу, добавляемому в лекарственную форму для того, чтобы обеспечить после процесса прессования высвобождение таблетки, гранулята и других подобных изделий из литейной формы или пресс-формы за счет уменьшения трения. Подходящие смазывающие вещества включают стеараты металлов, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат калия; стеариновую кислоту; воски с высокой температурой плавления и водорастворимые смазывающие вещества, такие как хлорид натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, олеат натрия, полиэтиленгликоли и D, L-лейцин. В связи с тем, что смазывающие вещества должны присутствовать на поверхности гранул, а также между гранулами и деталями таблеточного пресса, их обычно добавляют на последней стадии перед прессованием. Количество смазывающих веществ в композиции может составлять от приблизительно 0,2 до приблизительно 5% от суммарной массы композиции, предпочтительно, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% от массы, более предпочтительно, от приблизительно 0,3 до приблизительно 1,5% по массе.

Смазывающие вещества являются материалами, предотвращающими образование агломератов и улучшающими характеристики текучести гранул, тем самым обеспечивая их плавное и равномерное течение. Подходящие смазывающие вещества включают диоксид кремния и тальк. Количество смазывающих веществ в композиции может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% от суммарной массы композиции, предпочтительно, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% от массы.

Окрашивающие вещества являются вспомогательными веществами, окрашивающими композицию или лекарственную форму. Такие вспомогательные вещества могут включать окрашивающие вещества пищевого назначения, которые адсорбируются на подходящих адсорбентах, таких как, глина или оксид алюминия. Количество используемого окрашивающего вещества может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% от суммарной массы композиции, и предпочтительно, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% по массе.

Используемый в настоящем изобретении термин "фармацевтически эффективное количество" ингибитора трансклутаминазы представляет собой количество или действие, эффективное для достижения требуемого физиологического результата, либо в клетках, обработанных *in vitro*, либо у пациента, подвергнутого лечению *in vivo*. В частности, фармацевтически эффективное количество представляет собой такое количество, которое является достаточным для ингибирования в течение определенного

периода времени одного или более клинически определенных патологических процессов, ассоциированных с трансаминазой 2. Эффективное количество может изменяться в зависимости от конкретного соединения формулы (I) и дополнительно зависеть от множества факторов и условий, связанных с подвергаемым лечению субъектом и тяжестью заболевания. Например, в случае введения ингибитора *in vivo*, необходимо учитывать такие факторы, как возраст, масса тела и состояние здоровья пациентов, а также кривые зависимости эффекта от дозы и данные по токсичности, полученные в ходе доклинических исследований на животных. Если ингибитор в форме соединения формулы (I), описанного в настоящем изобретении, должен быть введен в контакт с клетками *in vivo*, то необходимо провести множество доклинических исследований *in vitro* для определения таких параметров, как абсорбция, период полувыведения, доза, токсичность и другие подобные параметры. Определение фармацевтически эффективного количества для данного фармацевтически активного ингредиента является обычной практикой для специалиста в данной области.

#### ПРИМЕРЫ

Следующие условные сокращенные обозначения имеют следующие значения.

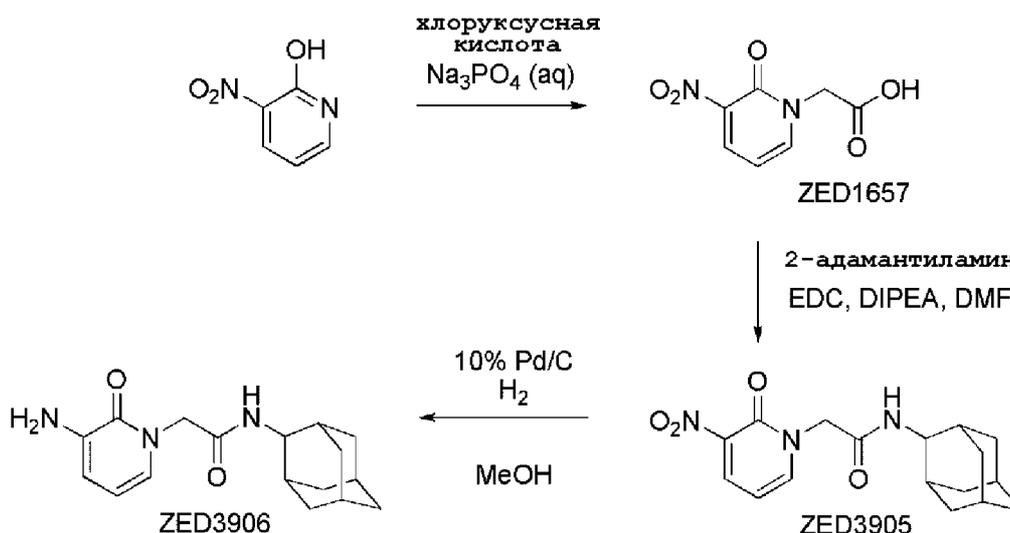
Woc (третбутоксикарбонил), WocOSu (N-третбутоксикарбонил-оксисукцинимид), DCM (дихлорметан), DMAP (4-(диметиламино)-пиридин), TEA(триэтиламин), DMF (диметилформамид), DMP (периодинан Десса-Мартина), DIPEA (N-этилдиизопропиламин), Glu (глутаминовая кислота), EDC (1-этил-3-(3'-диметиламино-пропил)карбодиимид), TFA (трифторуксусная кислота), THF (тетрагидрофуран), EtOAc (этилацетат), HATU (1-[бис(диметил-амино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гекса-фторфосфат), HOBT (гидроксibenзотриазол), MTBE (метил-третбутиловый эфир), tBu (третбутил).

#### Примеры химических синтезов

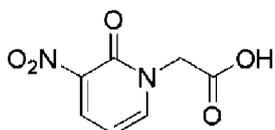
Предполагается, что приведенные далее примеры только иллюстрируют изобретение с использованием выбранных соединений, но эти конкретные примеры никоим образом не ограничивают охраняемого объема права интеллектуальной собственности на настоящее изобретение. Для специалиста в данной области является очевидным, что аналогичные соединения и соединения, полученные аналогичными методами синтеза, подпадают под охраняемый объем права интеллектуальной собственности на настоящее изобретение.

#### Пример III. Метод синтеза III

Схема III-1



### 1. Получение соединения ZED1657



2-(3-нитро-2-оксопиридин-1(2H)-ил)уксусная кислота

Химическая формула:  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 198,03

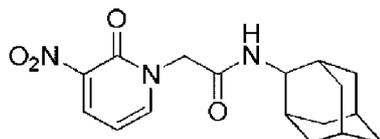
Молекулярная масса: 198,13

30,0 г (214 ммоль) 2-гидрокси-3-нитропиридина и 40,5 г (2 экв) хлоруксусной кислоты суспендировали в 600 мл воды. При 40°C, добавляли 245 г (3 экв) тринатрийфосфата додекагидрат, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 250 мл HCl (32%), и суспензию перемешивали в течение еще одной ночи при 4°C. Осадок фильтровали и сушили.

Выход: 41,2 г, 97%

ESI-MS: 199,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 2. Получение соединения ZED3905



N-(2-адамантил)-2-(3-нитро-2-оксопиридин-1(2H)-ил)ацетамид

Химическая формула:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

Среднечисловая молекулярная масса: 331,15

Молекулярная масса: 331,37

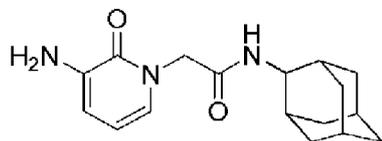
17,0 г (85,8 ммоль) ZED1657, 16,1 г (1 экв) 2-адамантиламина гидрохлорида и 11,6 г (1 экв) HOBT растворяли в 200 мл DMF и 17,9 мл (1,2 экв) DIPEA. Добавляли 18,1 г (1,1 экв) 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и

остаток растворяли в 500 мл DCM. Раствор промывали, используя каждый по 200 мл раствор лимонной кислоты (10%), раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10%) и солевой раствор. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель испаряли.

Выход: 24,1 г, 85%

ESI-MS: 332,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 3. Получение соединения ZED3906



2-(3-амино-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-N-(2-адамантил)ацетамид

Химическая формула:  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$

Среднечисловая молекулярная масса: 301,18

Молекулярная масса: 301,38

24,2 г (73,0 ммоль) ZED3905 суспендировали в 600 мл MeOH, затем добавляли 2,42 г палладия (10%) на активированном угле (невосстановленного). Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывали, и растворитель испаряли.

Выход: 15,7 г, 71%

ESI-MS: 302,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Схема III-2

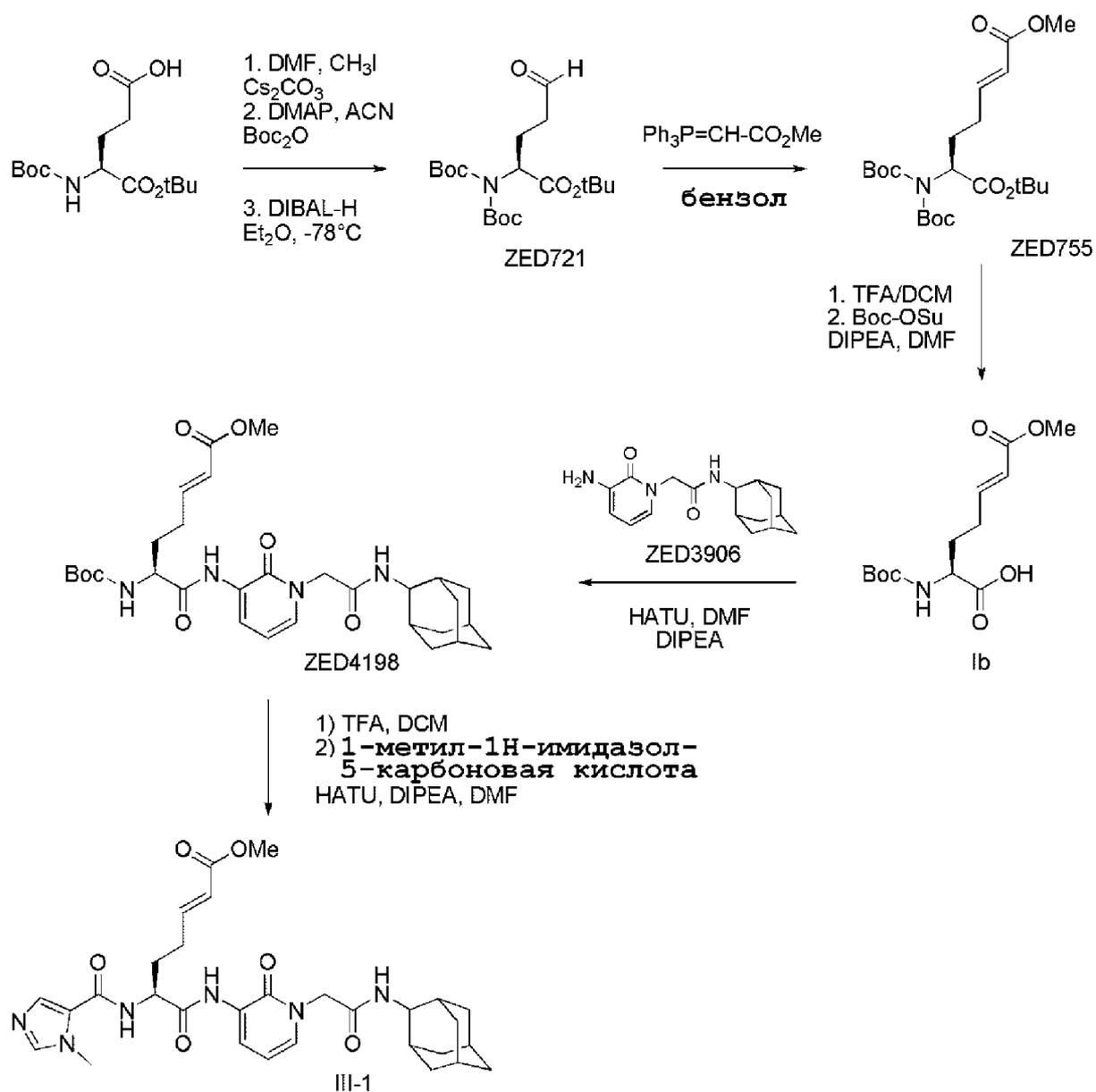
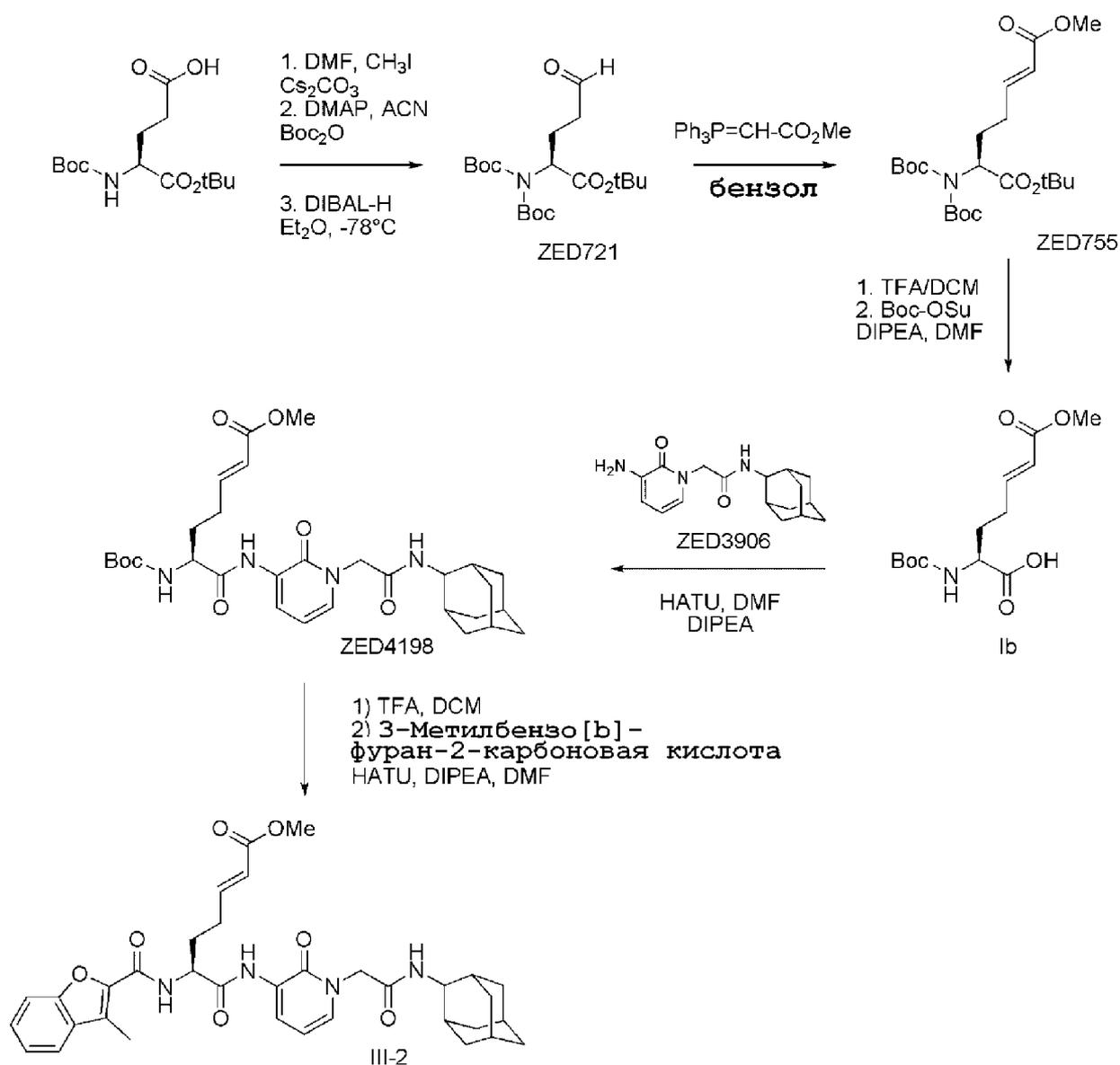
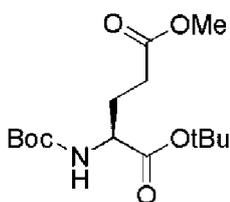


Схема III-3



Получение соединения ZED788



(S)-1-третбутил 5-метил 2-(третбутоксикарбониламино)пентандиоат

Химическая формула: C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 317,18

Молекулярная масса: 317,38

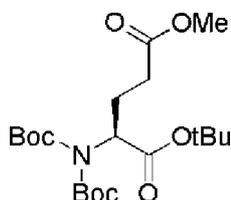
12,0 г Boc-L-Glu-OtBu (39,6 ммоль) и 7,09 г карбоната цезия (21,8 ммоль, 0,55 экв) суспендировали в 100 мл DMF и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 2,47 мл йодметана (39,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в этилацетате и промывали два раза, используя каждый из раствора лимонной кислоты (10%),

раствора  $\text{NaHCO}_3$  (10%) и солевого раствор. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель испаряли. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выход: 13,4 г, >100%

ESI-MS: 318,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения ZED720



(S)-1-третбутил 5-метил 2-(бис(третбутоксикарбонил)-амино)пентандиоат

Химическая формула:  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_8$

Среднечисловая молекулярная масса: 417,24

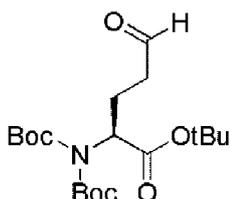
Молекулярная масса: 417,49

13,4 г ZED788 (~39,6 ммоль) и 986 мг N, N-диметил-4-аминопиридина (DMAP) растворяли в 30 мл ацетонитрила. Добавляли 17,6 г дитретбутилбикарбоната (77,1 ммоль) в 100 мл ацетонитрила, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в этилацетате и промывали два раза, используя каждый из раствора лимонной кислоты (10%), раствора  $\text{NaHCO}_3$  (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель испаряли. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выход: 13,7 г, 83%

ESI-MS: 418,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение соединения ZED721



(S)-третбутил 2-(бис(третбутоксикарбонил)амино)-5-оксопентаноат

Химическая формула:  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 387,23

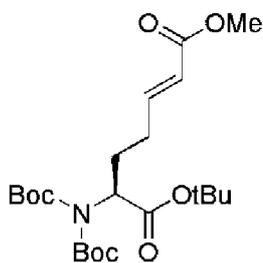
Молекулярная масса: 387,47

13,7 г ZED720 (32,8 ммоль) растворяли в 200 мл осушенного диэтилового эфира и охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. Добавляли по каплям 36,1 мл гидрида диизобутилалюминия (1M в гексане), и раствор перемешивали в течение 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$ , затем гасили с помощью раствора тартрата калия-натрия (сегнетовой соли). Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выход: 13,3 г, >100%

ESI-MS: 388,3 [M+H]<sup>+</sup>

Получение соединения ZED755



(S, E)-7-третбутил 1-метил 6-(бис(третбутоксикарбонил)амино)гепт-2-ендиоат

Химическая формула: C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 443,25

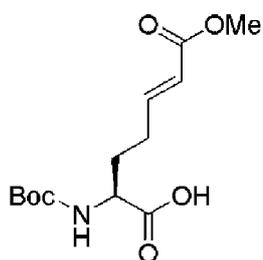
Молекулярная масса: 443,53

13,3 г ZED721 (~32,8 ммоль) растворяли в 60 мл бензола и добавляли порциями 11,2 г (карбометоксиметилен)трифенилфосфорана (1 экв). После перемешивания в течение ночи, растворитель испаряли. Остаток очищали флэш-хроматографией.

Выход: 12,0 г, 83%

ESI-MS: 444,3 [M+H]<sup>+</sup>

Получение соединения Ib



(S, E)-2-(третбутоксикарбониламино)-7-метокси-7-оксогепт-5-еновая кислота

Химическая формула: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 287,14

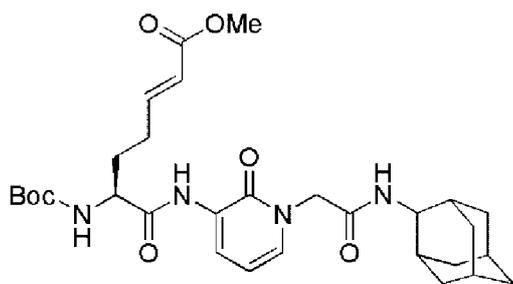
Молекулярная масса: 287,31

12,0 г ZED755 (27,1 ммоль) растворяли в 100 мл DCM/TFA (1:1) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в 100 мл DMF и добавляли 9,23 мл DIPEA (2 экв), 7,15 г N-(третбутоксикарбонил-окси)сукцинимид, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в этилацетате и промывали два раза, используя каждый из раствора лимонной кислоты (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали флэш-хроматографией.

Выход: 5,89 г, 76%

ESI-MS: 288,3 [M+H]<sup>+</sup>

4. Получение соединения ZED4198



(S)-метил 6-(третбутоксикарбониламино)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогептаноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 570,31

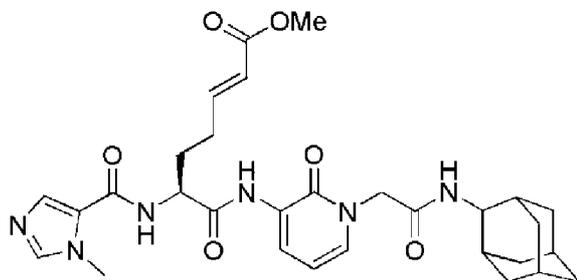
Молекулярная масса: 570,68

1,67 г (5,80 ммоль) (S, E)-2-(третбутоксикарбониламино)-7-метокси-7-оксогепт-5-еновой кислоты (Ib), 2,21 г (1 экв) HATU и 1,75 г (1 экв) ZED3906 растворяли в 25 мл DMF и 1,97 мл DIPEA (2 экв) и перемешивали при 45°C в течение ночи. Растворитель испаряли, остаток растворяли в 100 мл EtOAc и промывали два раза, используя по 30 мл каждого раствора лимонной кислоты (10%), раствора  $NaHCO_3$  (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, и растворитель испаряли.

Выход: 1,65 г, 50%

ESI-MS: 571,4  $[M+H]^+$

#### 5. Получение соединения III-1



S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{38}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 578,29

Молекулярная масса: 578,66

200 мг (0,35 ммоль) ZED4198 растворяли в 6 мл DCM/TFA (1:1) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в 9 мл DMF. Добавляли 44,2 мг (1 экв) 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты, 133 мг (1 экв) HATU и 119 мкл (2 экв) DIPEA, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли и остаток очищали методом HPLC.

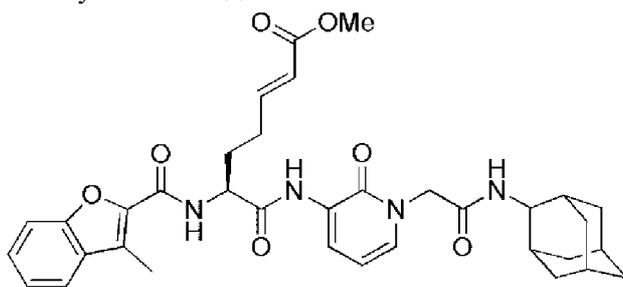
Выход: 165 мг, 81%

ESI-MS: 579,4  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 МГц,  $\delta$  [ppm]: 1,50 // 2,00 (д // д, 2H // 2H, адамантил-С4-Н<sub>2</sub>), 1,70 // 1,80 (м, 4H, адамантил-С4-Н<sub>2</sub>), 1,78 (м, 2H, адамантил-С1-Н), 1,78 (м, 2H, адамантил-С6-Н<sub>2</sub>), 1,80 (м, 2H, адамантил-С5-Н), 1,90 // 2,03 (м // м, 1H // 1H,  $\beta$ -СН<sub>2</sub>), 2,32 (м, 2H,  $\gamma$ -СН<sub>2</sub>), 3,62 (с, 3H, О-СН<sub>3</sub>), 3,79 (с, 3H, имидазол-N-СН<sub>3</sub>), 3,83 (м, 1H, адамантил-С2-Н), 4,58 (ддд, 1H,  $\alpha$ -СН<sub>2</sub>), 4,66 (с, 2H, N-СН<sub>2</sub>), 5,85 (м, 1H, =СН-), 6,25 (т, 1H, пиридинон-С5-Н), 6,92 (м, 1H, =СН-), 7,33 (д, 1H, пиридинон-С6-Н), 7,72 (с, 1H, имидазол-СН), 7,77 (с, 1H, имидазол-СН), 8,09 (д, 1H, адамантил-NH), 8,21 (д, 1H, пиридинон-С4-Н), 8,61 (д, 1H,  $\alpha$ -NH), 9,25 (с, 1H, пиридинон-NH).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 МГц,  $\delta$  [ppm]: 26,70 // 26,64 (адамантил-С5-Н), 28,44 ( $\gamma$ -СН<sub>2</sub>), 29,10 ( $\beta$ -СН<sub>2</sub>), 30,92 (адамантил-С4-Н<sub>2</sub>), 31,44 (адамантил-С1-Н), 33,46 (имидазол-N-СН<sub>3</sub>), 36,74 (адамантил-С4'-Н<sub>2</sub>), 37,09 (адамантил-С6-Н<sub>2</sub>), 51,14 (О-СН<sub>3</sub>), 51,62 (N-СН<sub>2</sub>), 53,07 ( $\alpha$ -СН<sub>2</sub>), 53,32 (адамантил-С2-Н), 104,59 (пиридинон-С5-Н), 121,04 (=СН-), 122,30 (пиридинон-С4-Н), 125,06 (имидазол-С<sub>q</sub>), 127,90 (пиридинон-N-С<sub>q</sub>), 132,78 (имидазол-СН), 133,26 (пиридинон-С6-Н), 142,18 (имидазол-СН), 148,54 (=СН-), 156,60 (пиридинон-С=О), 160,24 (имидазол-С=О), 165,71 (С=О-адамантиламид), 165,98 (С<sub>q</sub> метил ester), 170,69 (С=О-NH-пиридинон).

#### 6. Получение соединения III-2



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 628,29

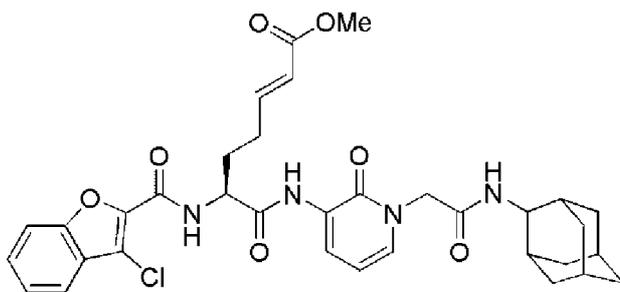
Молекулярная масса: 628,71

Синтез соединения III-2 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 101 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 629,4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 7. Получение соединения III-3



(S, E)-метил 6-(3-хлорбензофуран-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{37}ClN_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 648,24

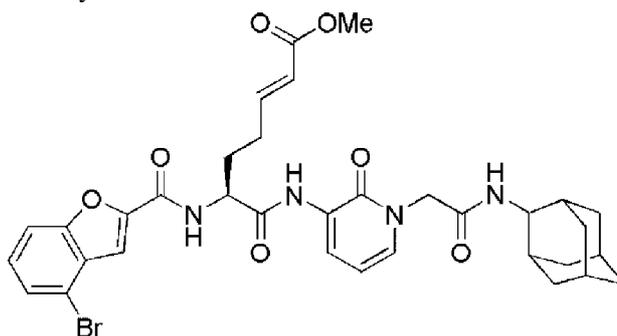
Молекулярная масса: 649,13

Синтез соединения III-3 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 3-хлорбензофуран-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 214 мг, 82% (последняя стадия)

ESI-MS: 649,3/651,3  $[M+H]^+$

#### 8. Получение соединения III-4



(S, E)-метил 6-(4-бромбензофуран-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{37}BrN_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 692,18

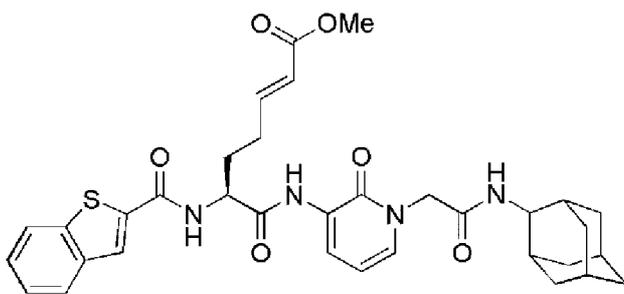
Молекулярная масса: 693,58

Синтез соединения III-4 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 4-бром-1-бензофуран-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 104 мг, 76% (последняя стадия)

ESI-MS: 693,3/695,3  $[M+H]^+$

#### 9. Получение соединения III-5



(S, E)-метил 6-(бензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{38}N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 630,25

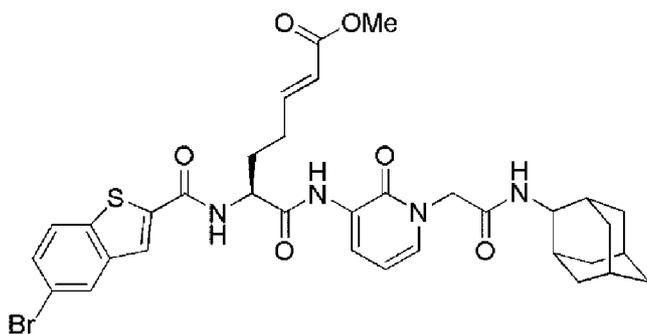
Молекулярная масса: 630,75

Синтез соединения III-5 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя бензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 356 мг, 85% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,3  $[M+H]^+$

10. Получение соединения III-6



(S, E)-метил 6-(5-бромбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{37}BrN_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 708,16

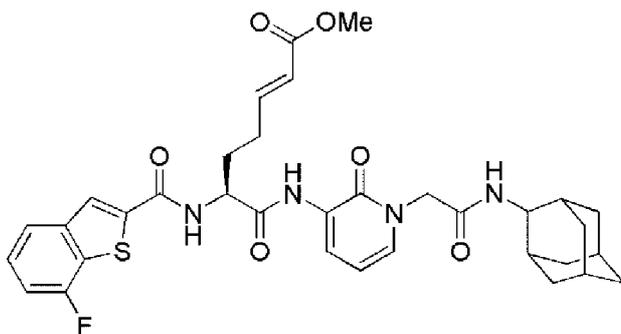
Молекулярная масса: 709,65

Синтез соединения III-6 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 5-бромбензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 102 мг, 70% (последняя стадия)

ESI-MS: 709,2/711,2  $[M+H]^+$

11. Получение соединения III-7



(S, E)-метил 6-(7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{37}FN_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 648,24

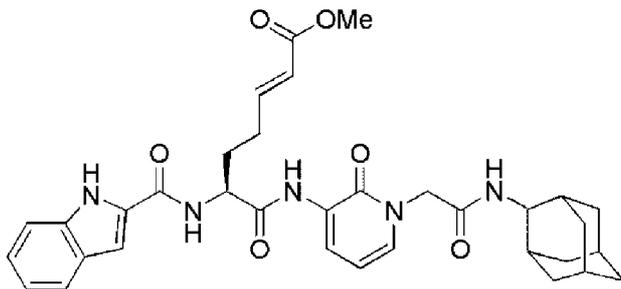
Молекулярная масса: 648,74

Синтез соединения III-7 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 56 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 649,3  $[M+H]^+$

#### 12. Получение соединения III-8



(S, E)-метил 6-(1H-индол-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{39}N_5O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 613,29

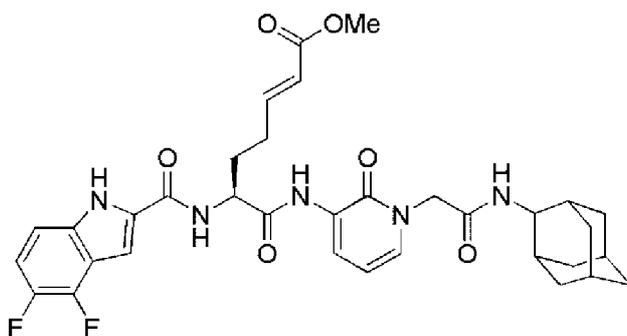
Молекулярная масса: 613,70

Синтез соединения III-8 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 79 мг, 76% (последняя стадия)

ESI-MS: 614,4  $[M+H]^+$

#### 13. Получение соединения III-9



(S, E)-метил 6-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{37}F_2N_5O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 649,27

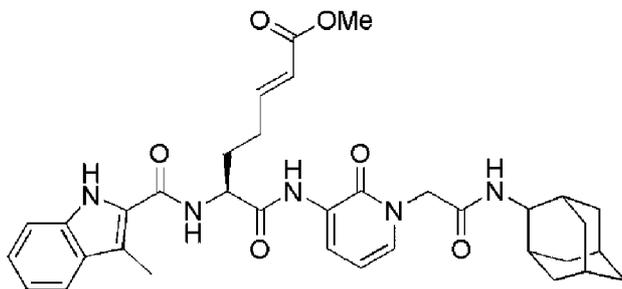
Молекулярная масса: 649,68

Синтез соединения III-9 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 43 мг, 76% (последняя стадия)

ESI-MS: 650,3  $[M+H]^+$

14. Получение соединения III-10



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{41}N_5O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 627,31

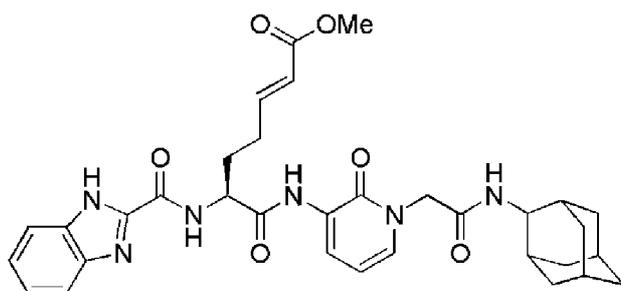
Молекулярная масса: 627,73

Синтез соединения III-10 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 3-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 73 мг, 82% (последняя стадия)

ESI-MS: 628,4  $[M+H]^+$

15. Получение соединения III-11



(S, E)-метил 6-(1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{33}H_{38}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 614,29

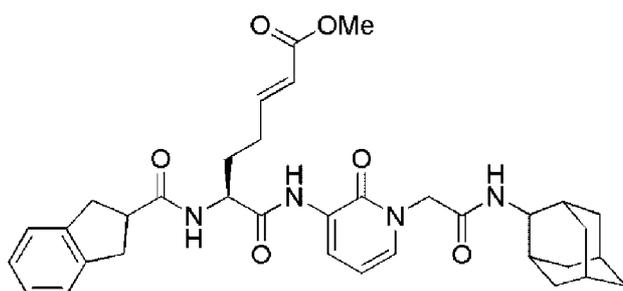
Молекулярная масса: 614,69

Синтез соединения III-11 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1H-бензо[d]имидазол-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 22 мг, 41% (последняя стадия)

ESI-MS: 615,4  $[M+H]^+$

16. Получение соединения III-12



S, E)-метил 6-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{42}N_4O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 614,31

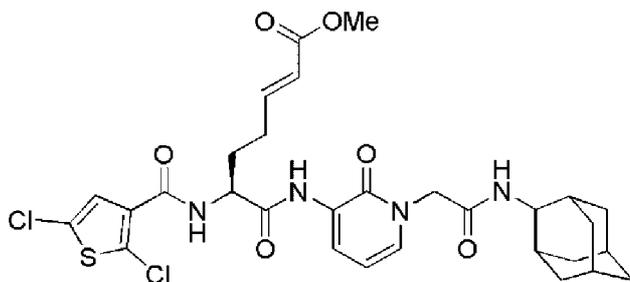
Молекулярная масса: 614,73

Синтез соединения III-12 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 51 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 615,4  $[M+H]^+$

17. Получение соединения III-13



(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 648,16

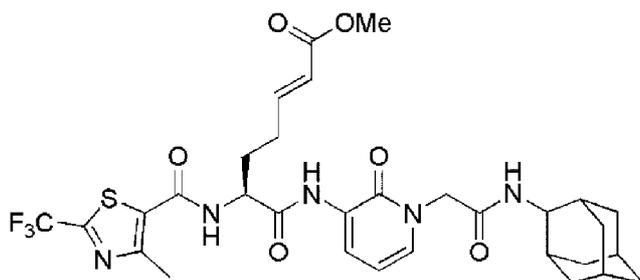
Молекулярная масса: 649,59

Синтез соединения III-13 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 2,5-дихлортиофен-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 78 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 649,3/651,3  $[M+H]^+$

18. Получение соединения III-14



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{36}F_3N_5O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 663,23

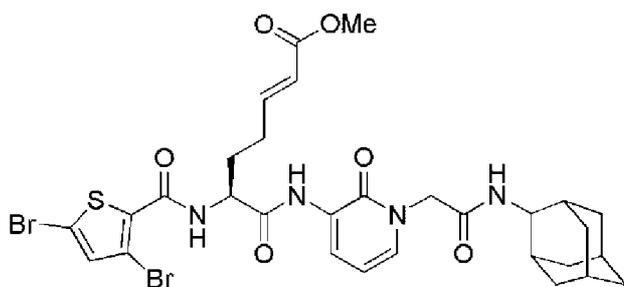
Молекулярная масса: 663,71

Синтез соединения III-14 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 4-метил-2-(трифторметил)-тиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 52 мг, 67% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,4  $[M+H]^+$

19. Получение соединения III-15



(S, E)-метил 6-(3,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{34}Br_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 736,06

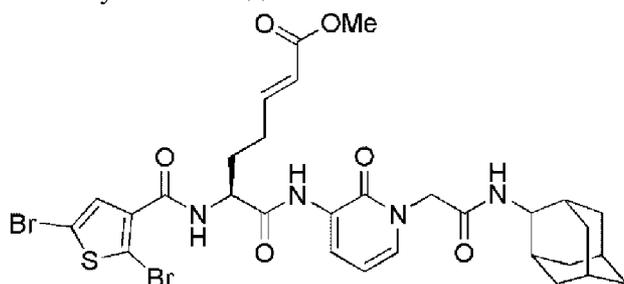
Молекулярная масса: 738,49

Синтез соединения III-15 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 3,5-дибромтиофен-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 143 мг, 86% (последняя стадия)

ESI-MS: 737,2/739,2/741,2 [M+H]<sup>+</sup>

20. Получение соединения III-16



(S, E)-метил 6-(2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{34}Br_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 736,06

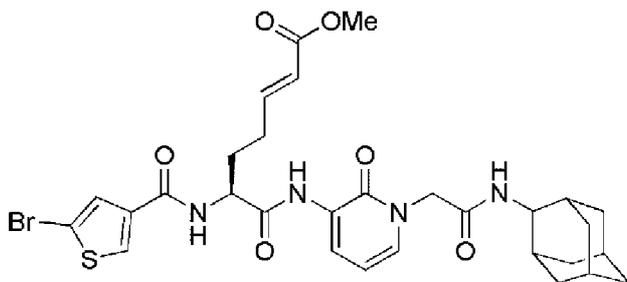
Молекулярная масса: 738,49

Синтез соединения III-16 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 2,5-дибромтиофен-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 107 мг, 65% (последняя стадия)

ESI-MS: 737,2/739,2/741,2 [M+H]<sup>+</sup>

21. Получение соединения III-17



(S, E)-метил 6-(5-бромтиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{35}BrN_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 658,15

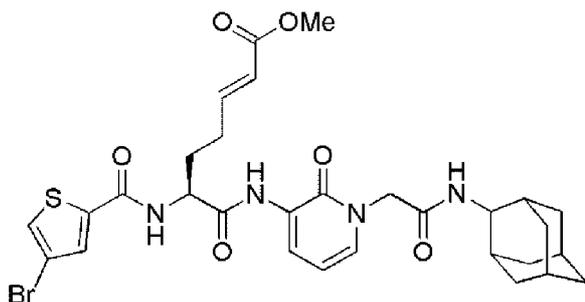
Молекулярная масса: 659,59

Синтез соединения III-17 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 5-бромтиофен-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 89 мг, 80% (последняя стадия)

ESI-MS: 659,2/661,2  $[M+H]^+$

#### 22. Получение соединения III-18



(S, E)-метил 6-(4-бромтиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{35}BrN_4OS$

Среднечисловая молекулярная масса: 658,15

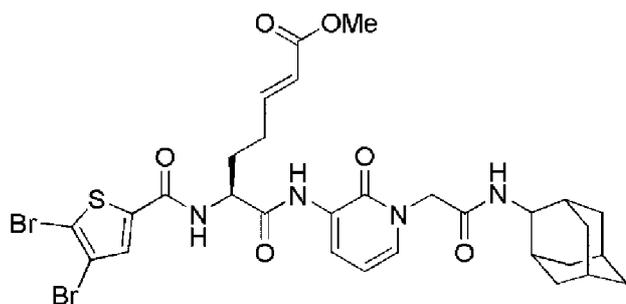
Молекулярная масса: 659,59

Синтез соединения III-18 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 4-бромтиофен-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 143 мг, 76% (последняя стадия)

ESI-MS: 659,2/661,2  $[M+H]^+$

#### 23. Получение соединения III-19



S, E)-метил 6-(4,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{34}Br_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 736,06

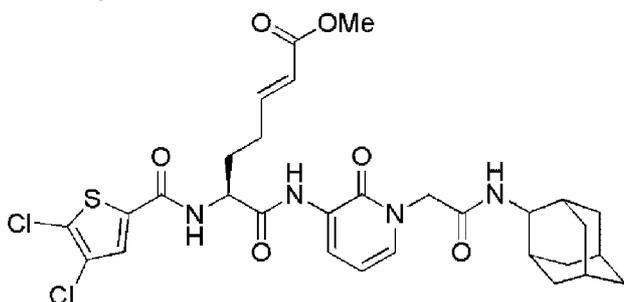
Молекулярная масса: 738,49

Синтез соединения III-19 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 4,5-дибромтиофен-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 57 мг, 64% (последняя стадия)

ESI-MS: 737,2/739,2/741,2  $[M+H]^+$

24. Получение соединения III-20



(S, E)-метил 6-(4,5-дихлортиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 648,16

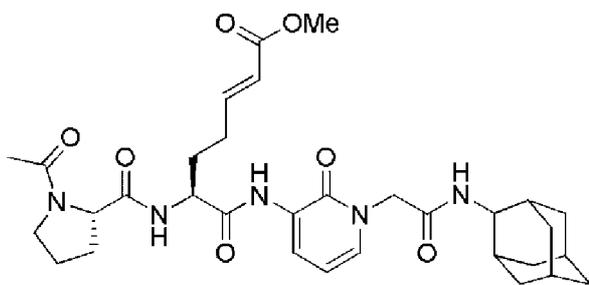
Молекулярная масса: 649,59

Синтез соединения III-20 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 4,5-дихлортиофен-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 78 мг, 73% (последняя стадия)

ESI-MS: 649,3/651,3  $[M+H]^+$

25 Получение соединения III-21



(S, E)-метил 6-((S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{43}N_5O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 609,32

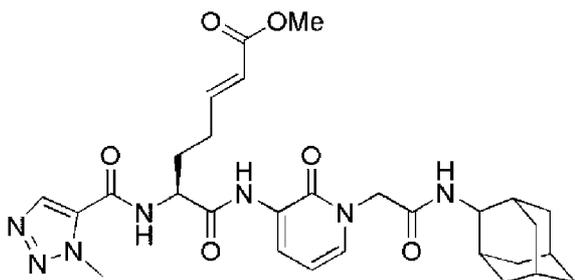
Молекулярная масса: 609,71

Синтез соединения III-21 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя (S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 114 мг, 86% (последняя стадия)

ESI-MS: 610,4  $[M+H]^+$

26. Получение соединения III-22



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{37}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 579,28

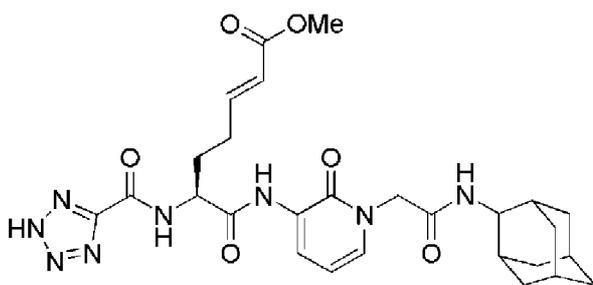
Молекулярная масса: 579,65

Синтез соединения III-22 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 45 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 580,4  $[M+H]^+$

27. Получение соединения III-23



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(2H-тетразол-5-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{27}H_{34}N_8O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 566,26

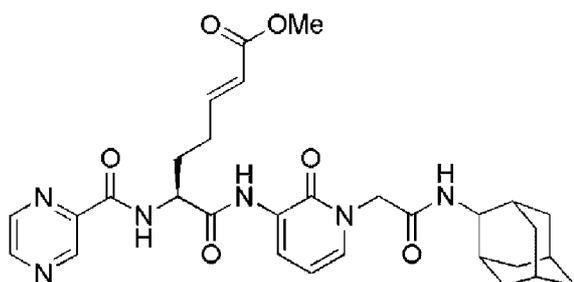
Молекулярная масса: 566,61

Синтез соединения III-23 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 2H-тетразол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 42 мг, 57% (последняя стадия)

ESI-MS: 567,4  $[M+H]^+$

28. Получение соединения III-24



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(пирозин-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{36}N_6O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 576,27

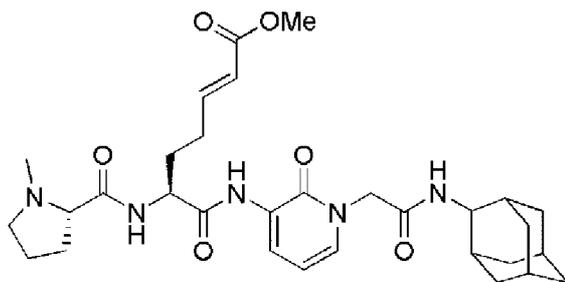
Молекулярная масса: 576,64

Синтез соединения III-24 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя пирозин-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 54 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 577,3  $[M+H]^+$

29. Получение соединения III-25



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-((S)-1-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{43}N_5O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 581,32

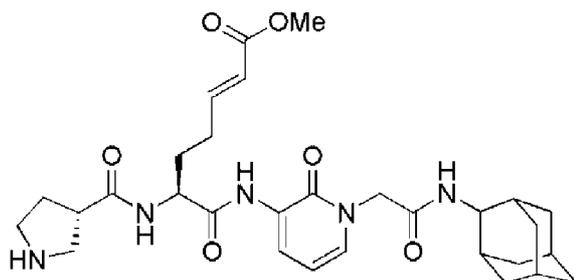
Молекулярная масса: 581,70

Синтез соединения III-25 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя (S)-1-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 85 мг, 79% (последняя стадия)

ESI-MS: 582,4  $[M+H]^+$

30. Получение соединения III-26



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-((S)-пирролидин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{41}N_5O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 567,31

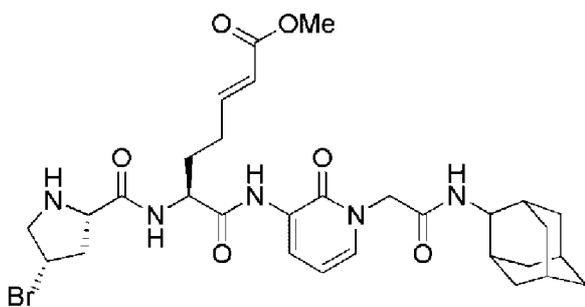
Молекулярная масса: 567,68

Синтез соединения III-26 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя (S)-1-Вос-пирролидин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты. Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 78 мг, 93% (последняя стадия)

ESI-MS: 568,4  $[M+H]^+$

31. Получение соединения III-27



(S, E)-метил 6-((2S,4S)-4-бромпирролидин-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{40}BrN_5O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 645,22

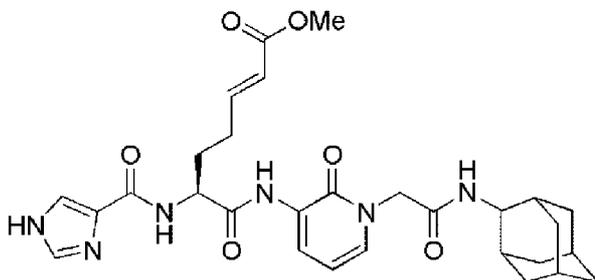
Молекулярная масса: 646,57

Синтез соединения III-27 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя (2S,4S)-1-Вос-4-бромпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты. Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 56 мг, 89% (последняя стадия)

ESI-MS: 646,3/648,3  $[M+H]^+$

32. Получение соединения III-28



(S, E)-метил 6-(1Н-имидазол-4-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{36}N_6O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 564,27

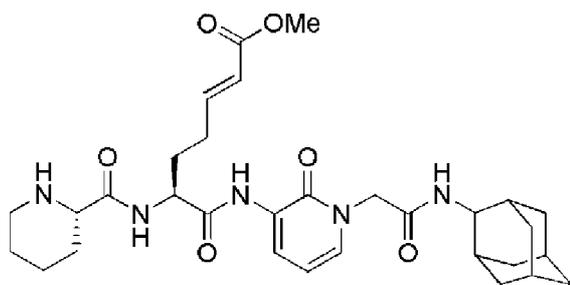
Молекулярная масса: 564,63

Синтез соединения III-28 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1-Вос-имидазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты. Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 45 мг, 86% (последняя стадия)

ESI-MS: 565,3  $[M+H]^+$

33. Получение соединения III-29



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-((S)-пиперидин-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{43}N_5O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 581,32

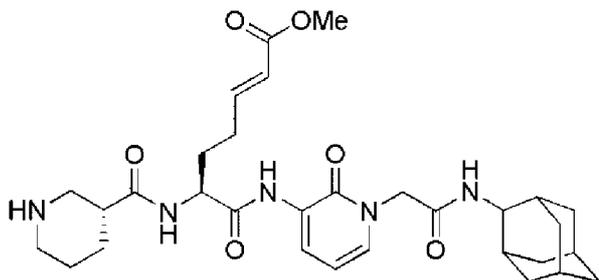
Молекулярная масса: 581,70

Синтез соединения III-29 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя (S)-1-Вос-пиперидин-2-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты. Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 108 мг, 94% (последняя стадия)

ESI-MS: 582,4  $[M+H]^+$

34. Получение соединения III-30



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{43}N_5O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 581,32

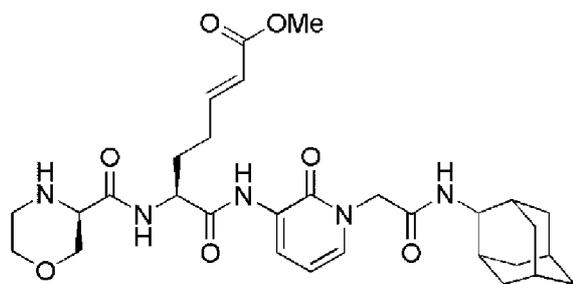
Молекулярная масса: 581,70

Синтез соединения III-30 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя (R)-1-Вос-пиперидин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты. Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 68 мг, 87% (последняя стадия)

ESI-MS: 582,4  $[M+H]^+$

35. Получение соединения III-31



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-((R)-морфолин-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{41}N_5O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 583,30

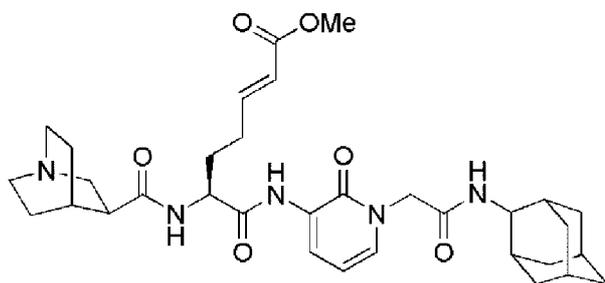
Молекулярная масса: 583,68

Синтез соединения III-31 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя (R)-4-Вос-морфолин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты. Конечный продукт получали путем удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 73 мг, 90% (последняя стадия)

ESI-MS: 584,4  $[M+H]^+$

36. Получение соединения III-32



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(хинуклидин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{33}H_{45}N_5O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 607,34

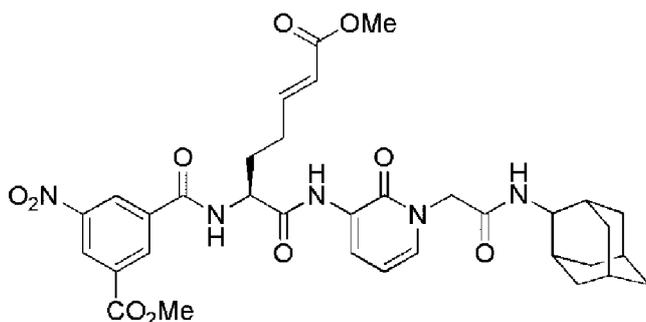
Молекулярная масса: 607,74

Синтез соединения III-32 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя хинуклидин-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 23 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 608,4  $[M+H]^+$

37. Получение соединения III-33



(S, E)-метил 3-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)-5-нитробензоат

Химическая формула:  $C_{34}H_{39}N_5O_{10}$

Среднечисловая молекулярная масса: 677,27

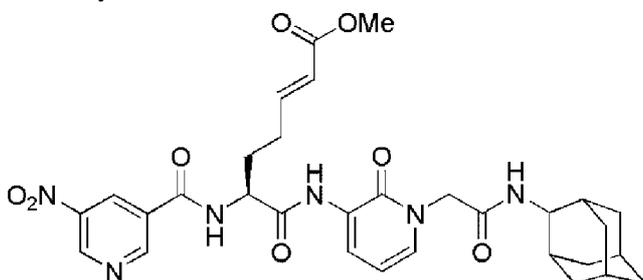
Молекулярная масса: 677,70

Синтез соединения III-33 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя моно-метил 5-нитроизофталат вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 68 мг, 86% (последняя стадия)

ESI-MS: 678,3  $[M+H]^+$

38. Получение соединения III-34



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-нитроникотинамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{36}N_6O_8$

Среднечисловая молекулярная масса: 620,26

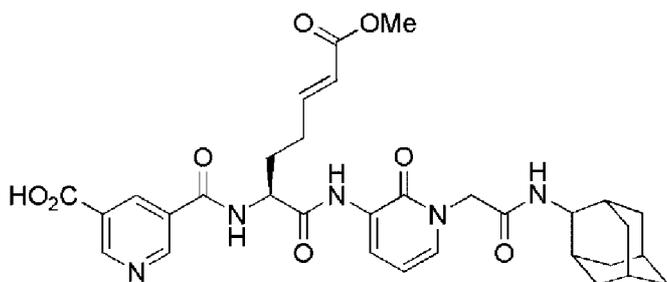
Молекулярная масса: 620,65

Синтез соединения III-34 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 5-нитроникотиновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 54 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 621,3  $[M+H]^+$

39. Получение соединения III-35



(S, E)-5-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)никотиновая кислота

Химическая формула:  $C_{32}H_{37}N_5O_8$

Среднечисловая молекулярная масса: 619,26

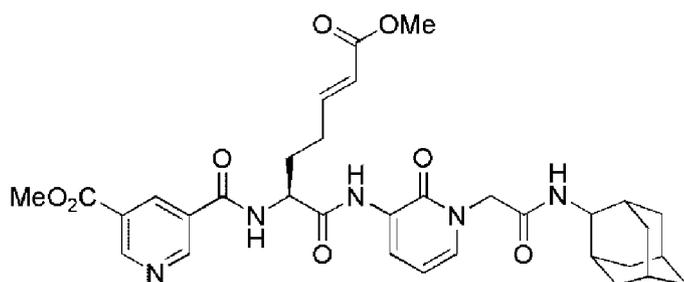
Молекулярная масса: 619,66

Синтез соединения III-35 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 3,5-пиридиндикарбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 28 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 620,3  $[M+H]^+$

40. Получение соединения III-36



(S, E)-метил 5-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)никотинат

Химическая формула:  $C_{33}H_{39}N_5O_8$

Среднечисловая молекулярная масса: 633,28

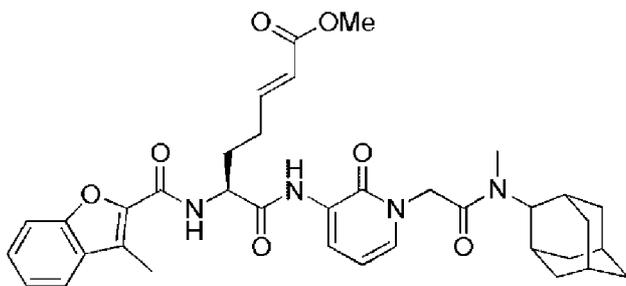
Молекулярная масса: 633,69

Синтез соединения III-36 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 5-(метоксикарбонил)-никотиновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 48 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 634,3  $[M+H]^+$

41. Получение соединения III-37



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{36}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 642,31

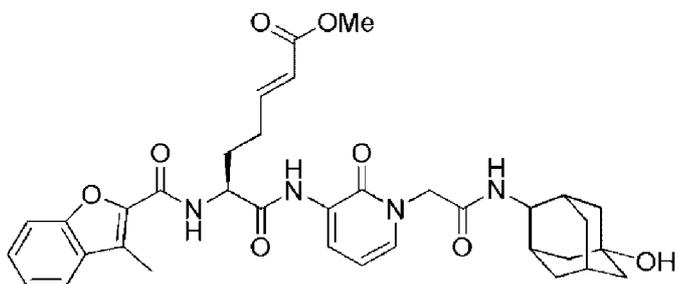
Молекулярная масса: 642,74

Синтез соединения III-37 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя N-метил-2-адамантанамин вместо 2-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 42 мг, 47% (последняя стадия)

ESI-MS: 643,4  $[M+H]^+$

42. Получение соединения III-38



(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-гидроксиадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{40}N_4O_8$

Среднечисловая молекулярная масса: 644,28

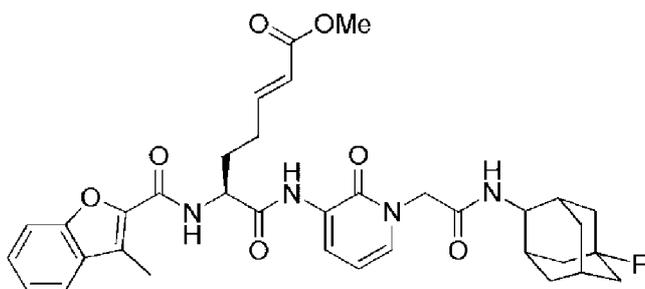
Молекулярная масса: 644,71

Синтез соединения III-38 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 5-гидрокси-2-адамантанамин вместо 2-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 35 мг, 24% (последняя стадия)

ESI-MS: 645,4  $[M+H]^+$

43. Получение соединения III-39



(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-фторадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{39}FN_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 646,28

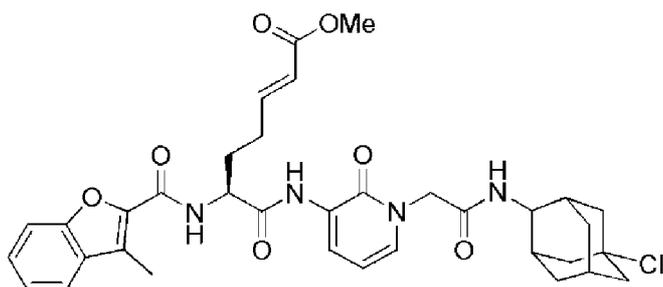
Молекулярная масса: 646,71

Синтез соединения III-39 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 5-фтор-2-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 64 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 647,4  $[M+H]^+$

44. Получение соединения III-40



(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-хлорадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{39}ClN_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 662,25

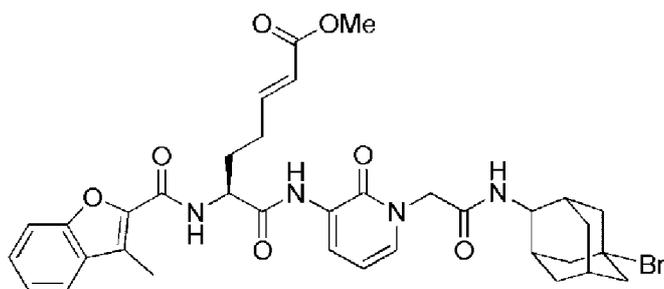
Молекулярная масса: 663,16

Синтез соединения III-40 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 5-хлор-2-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 32 мг, 27% (последняя стадия)

ESI-MS: 663,3/665,3  $[M+H]^+$

45. Получение соединения III-41



(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-бромадамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{39}BrN_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 706,20

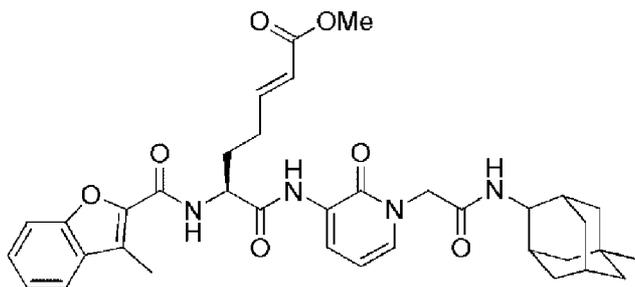
Молекулярная масса: 707,61

Синтез соединения III-41 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 5-бром-2-адамантанамин вместо 2-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 41 мг, 57% (последняя стадия)

ESI-MS: 707,3/709,3  $[M+H]^+$

46. Получение соединения III-42



S, E)-метил 7-(1-(2-(5-метиладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

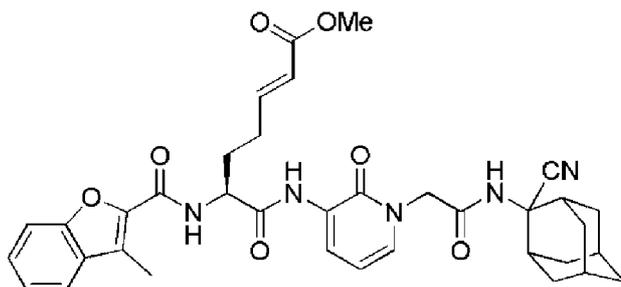
Химическая формула:  $C_{36}H_{42}N_4O_7$

Синтез соединения III-42 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 5-метил-2-адамантанамин вместо 2-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 51 мг, 47% (последняя стадия)

ESI-MS: 643,4  $[M+H]^+$

47. Получение соединения III-43



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-карбонитриладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{36}H_{39}N_5O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 653,28

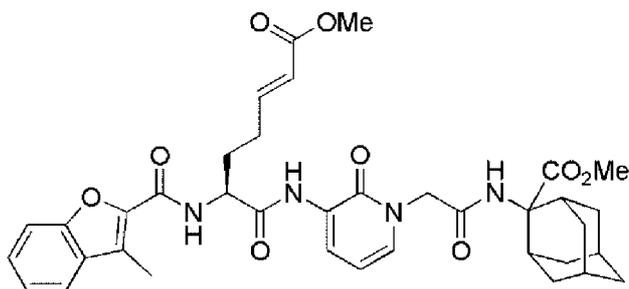
Молекулярная масса: 653,72

Синтез соединения III-43 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 2-аминоадамantan-2-карбонитрил вместо 2-адамantanамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 36 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 654,4  $[M+H]^+$

48. Получение соединения III-44



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-метил адамантан-2-карбоксилат-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{37}H_{42}N_4O_9$

Среднечисловая молекулярная масса: 686,30

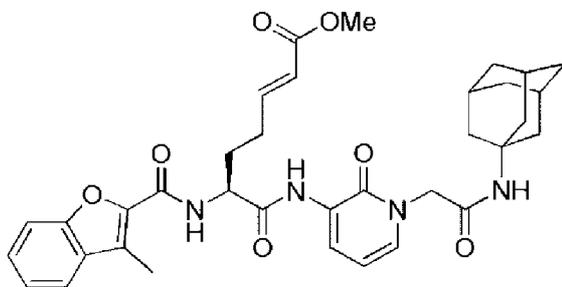
Молекулярная масса: 686,75

Синтез соединения III-44 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 2-метил 2-аминоадамantan-2-карбоксилат вместо 2-адамantanамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 49 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 687,4  $[M+H]^+$

49. Получение соединения III-45



(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{40}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 628,29

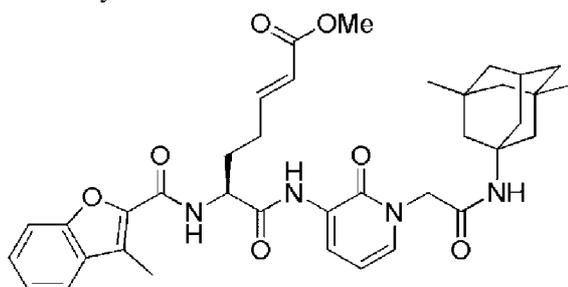
Молекулярная масса: 628,71

Синтез соединения III-45 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 1-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 214 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 629,4 [M+H]<sup>+</sup>

50. Получение соединения III-46



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 656,32

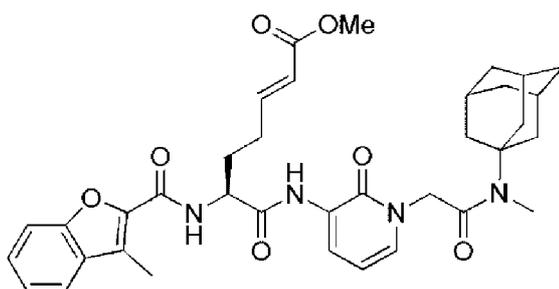
Молекулярная масса: 656,77

Синтез соединения III-46 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3,5-диметил-1-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 67 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 657,4 [M+H]<sup>+</sup>

51. Получение соединения III-47



(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 642,31

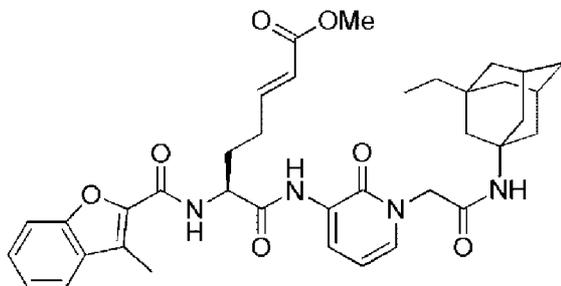
Молекулярная масса: 642,74

Синтез соединения III-47 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя N-метил-1-адамантанамин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 36 мг, 41% (последняя стадия)

ESI-MS: 643,4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 52. Получение соединения III-48



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 656,32

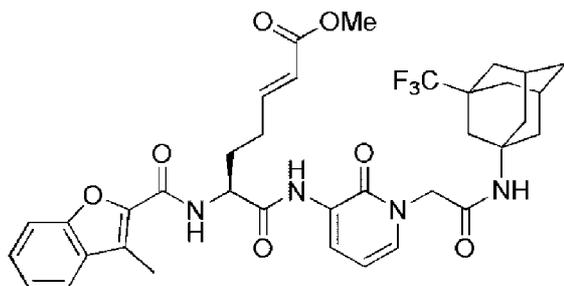
Молекулярная масса: 656,77

Синтез соединения III-48 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3-этил-1-адамантанамин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 78 мг, 54% (последняя стадия)

ESI-MS: 657,4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 53. Получение соединения III-49



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-трифторметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 696,28

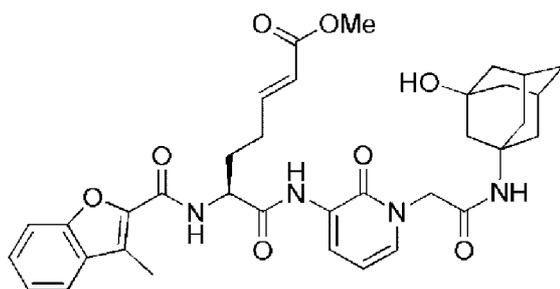
Молекулярная масса: 696,71

Синтез соединения III-49 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3-трифторметил-1-адамантанамин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 29 мг, 45% (последняя стадия)

ESI-MS: 697,4 [M+H]<sup>+</sup>

54. Получение соединения III-50



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-гидроксиадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 644,28

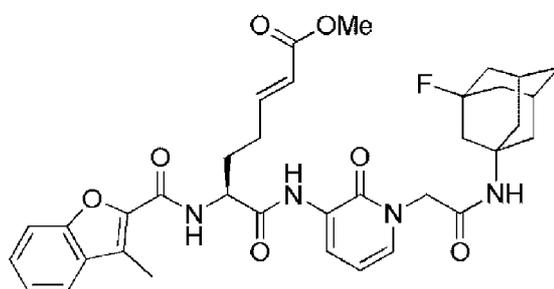
Молекулярная масса: 644,71

Синтез соединения III-50 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3-гидрокси-1-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 23 мг, 37% (последняя стадия)

ESI-MS: 645,4 [M+H]<sup>+</sup>

55. Получение соединения III-51



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-фторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 646,28

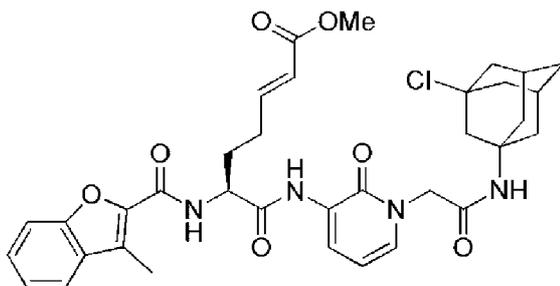
Молекулярная масса: 646,71

Синтез соединения III-51 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3-фтор-1-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 56 мг, 62% (последняя стадия)

ESI-MS: 647,4 [M+H]<sup>+</sup>

56. Получение соединения III-52



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-хлорадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{39}ClN_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 662,25

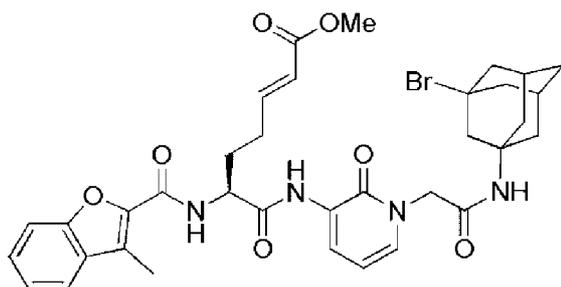
Молекулярная масса: 663,16

Синтез соединения III-52 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3-хлор-1-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 24 мг, 32% (последняя стадия)

ESI-MS: 663,3/665,3  $[M+H]^+$

57. Получение соединения III-53



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-бромадамантан-1-амино)

3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{39}BrN_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 706,20

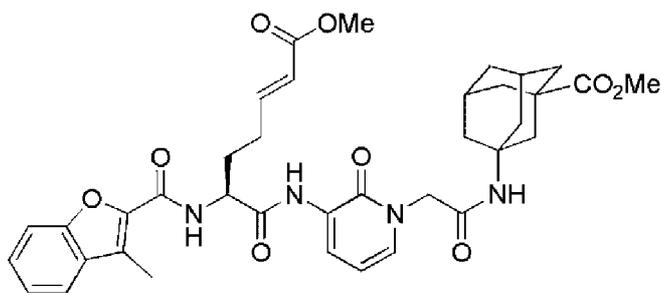
Молекулярная масса: 707,61

Синтез соединения III-53 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3-бром-1-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 25 мг, 42% (последняя стадия)

ESI-MS: 707,3/709,3  $[M+H]^+$

58. Получение соединения III-54



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-метил адамантан-3-карбоксилат-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{37}H_{42}N_4O_9$

Среднечисловая молекулярная масса: 686,30

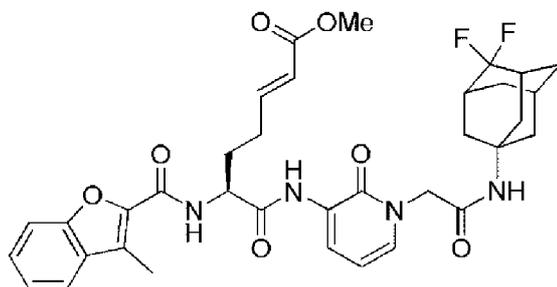
Молекулярная масса: 686,75

Синтез соединения III-54 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя метил 3-аминоадамантан-1-карбоксилат вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 38 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 687,4  $[M+H]^+$

59. Получение соединения III-55



(S, E)-метил 7-(1-(2-(4,4-дифторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{38}F_2N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 664,27

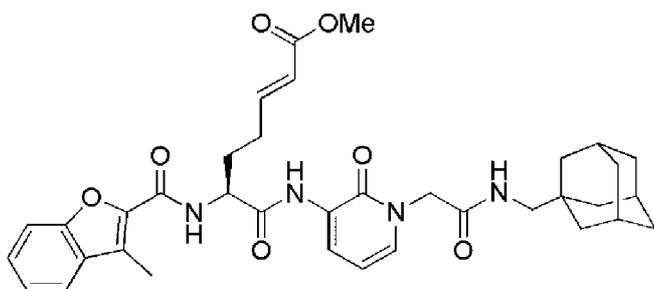
Молекулярная масса: 664,70

Синтез соединения III-55 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 4,4-дифтор-1-адамантанамин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 11 мг, 36% (последняя стадия)

ESI-MS: 665,4  $[M+H]^+$

60. Получение соединения III-56



(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{36}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 642,31

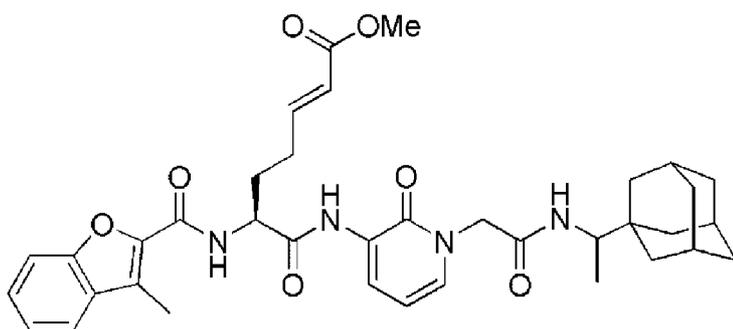
Молекулярная масса: 642,74

Синтез соединения III-56 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 1-адамантанметиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 47 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 643,4  $[M+H]^+$

61. Получение соединения III-57

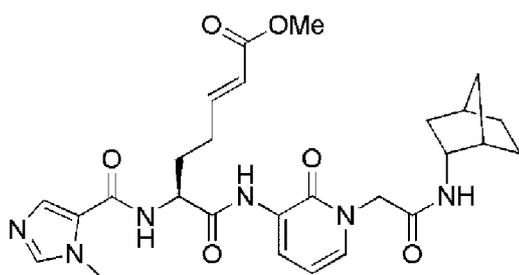


Синтез соединения III-57 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 1-римантадин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 23 мг, 35% (последняя стадия)

ESI-MS: 657,5  $[M+H]^+$

62. Получение соединения III-58



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-

оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{27}H_{34}N_6O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 538,25

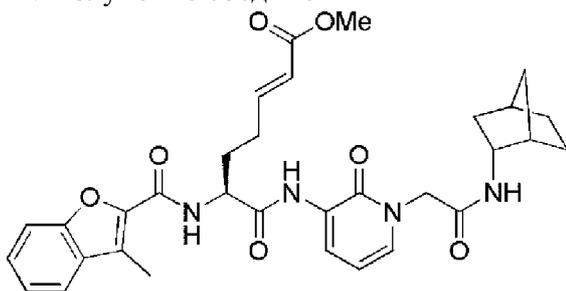
Молекулярная масса: 538,60

Синтез соединения III-58 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя ( $\pm$ )-эндо-2-норборниламмин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 36 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 539,4  $[M+H]^+$

63. Получение соединения III-59



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{36}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 588,26

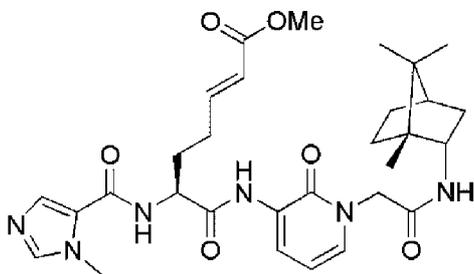
Молекулярная масса: 588,65

Синтез соединения III-59 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя ( $\pm$ )-эндо-2-норборниламмин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 56 мг, 69% (последняя стадия)

ESI-MS: 589,4  $[M+H]^+$

64. Получение соединения III-60



(S, E)-метил 6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1 R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{40}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 580,30

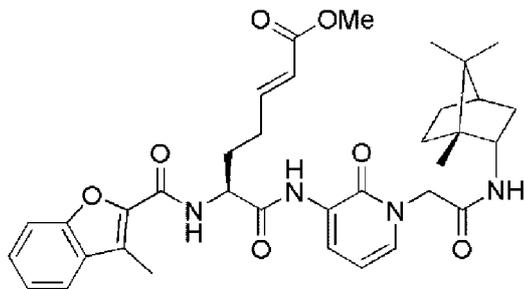
Молекулярная масса: 580,68

Синтез соединения III-60 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя (R)-(+)-борниламмин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 25 мг, 49% (последняя стадия)

ESI-MS: 581,5 [M+H]<sup>+</sup>

65. Получение соединения III-61



(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1 R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 630,31

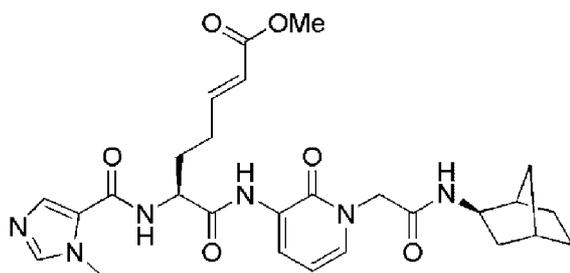
Молекулярная масса: 630,73

Синтез соединения III-61 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (R)-(+)-борниламмин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 42 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,5 [M+H]<sup>+</sup>

66. Получение соединения III-62



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 538,25

Молекулярная масса: 538,60

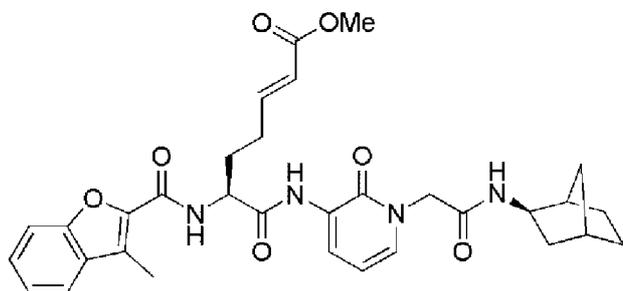
Синтез соединения III-62 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя экзо-2-аминонорборнан вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в

соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 56 мг, 64% (последняя стадия)

ESI-MS: 539,4 [M+H]<sup>+</sup>

67. Получение соединения III-63



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 538,25

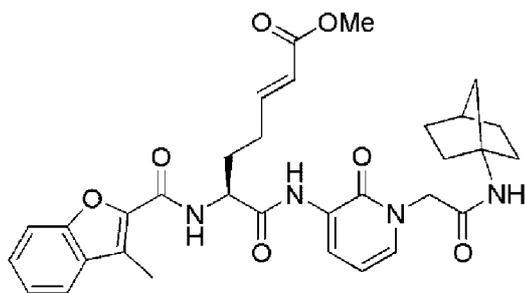
Молекулярная масса: 538,60

Синтез соединения III-63 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя экзо-2-аминонорборнан вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 78 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 589,4 [M+H]<sup>+</sup>

68. Получение соединения III-64



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 588,26

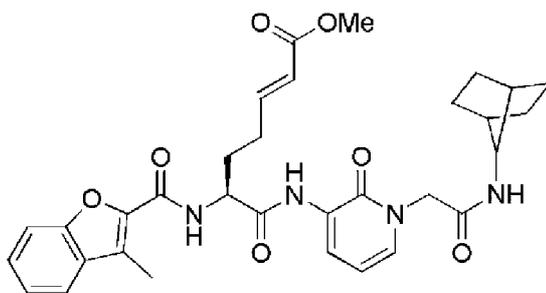
Молекулярная масса: 588,65

Синтез соединения III-64 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя бицикло[2,2,1]гептан-1-иламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 27 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 589,4 [M+H]<sup>+</sup>

69. Получение соединения III-65



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-7-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{36}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 588,26

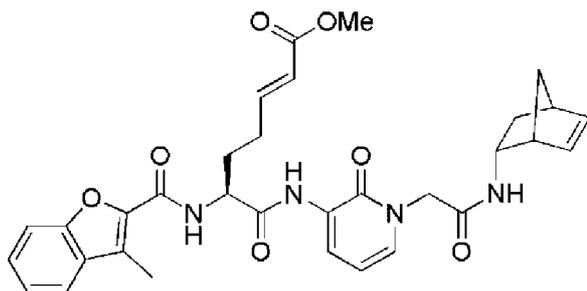
Молекулярная масса: 588,65

Синтез соединения III-65 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя бицикло[2,2,1]гептан-7-иламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 52 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 589,4  $[M+H]^+$

70. Получение соединения III-66



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{34}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 586,24

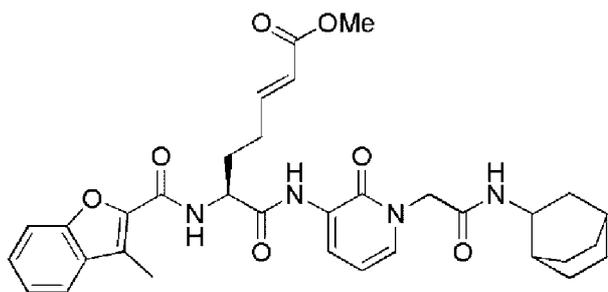
Молекулярная масса: 586,63

Синтез соединения III-66 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя бицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-амин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 36 мг, 54% (последняя стадия)

ESI-MS: 587,4  $[M+H]^+$

71. Получение соединения III-67



(6S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2,2,2]октан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{33}H_{38}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 602,27

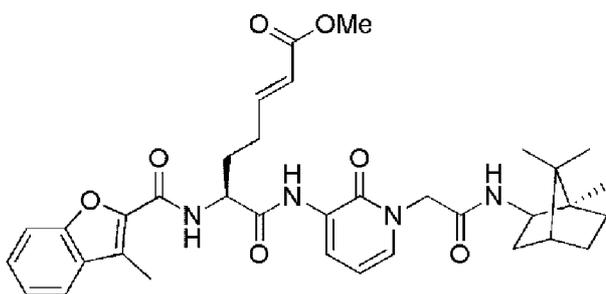
Молекулярная масса: 602,68

Синтез соединения III-67 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя бицикло[2,2,2]окт-2-иламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 42 мг, 51% (последняя стадия)

ESI-MS: 603,4  $[M+H]^+$

72. Получение соединения III-68



(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 630,31

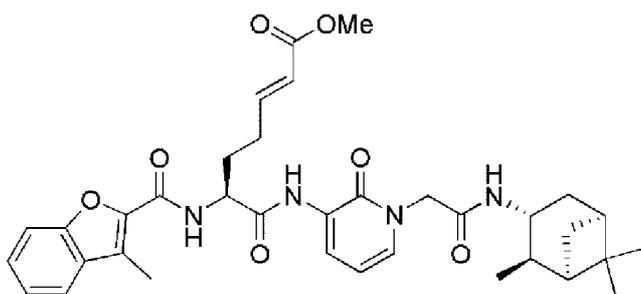
Молекулярная масса: 630,73

Синтез соединения III-68 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (R)-(-)-изоборниламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 26 мг, 56% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,5  $[M+H]^+$

73. Получение соединения III-69



(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,3R, SS)-2,6,6-триметилбицикло[3,1,1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 630,31

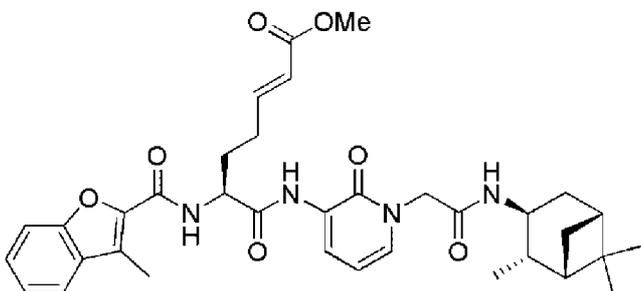
Молекулярная масса: 630,73

Синтез соединения III-69 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (1R,2R,3R,5S)-(-)-изопино-камфеиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 15 мг, 48% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,5  $[M+H]^+$

74. Получение соединения III-70



(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,3S, SR)-2,6,6-триметилбицикло[3,1,1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 630,31

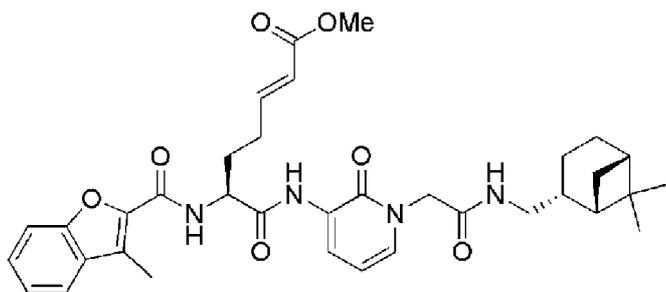
Молекулярная масса: 630,73

Синтез соединения III-70 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (1S,2S,3S,5R)-(+)-изопино-камфеиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 21 мг, 58% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,5  $[M+H]^+$

75. Получение соединения III-71



(S, E)-метил 7-(1-(2-(((1 S,2R, SS)-6,6-диметилбicyкло[3.1.1]гептан-2-ил)метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 630,31

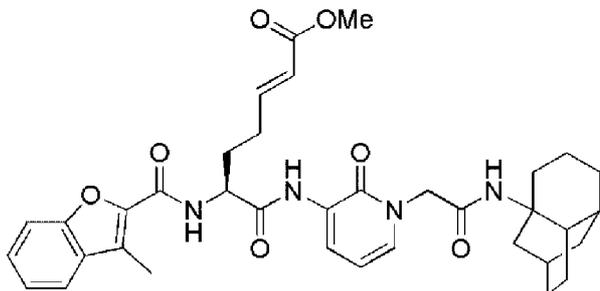
Молекулярная масса: 630,73

Синтез соединения III-71 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (-)-цис-миртаниламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 12 мг, 45% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,5  $[M+H]^+$

76. Получение соединения III-72



(S, E)-метил 7-(1-(2-(4-гомоизотвистан-3-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{36}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 642,31

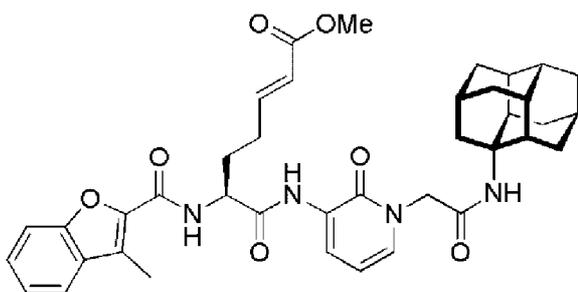
Молекулярная масса: 642,74

Синтез соединения III-72 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3-амино-4-гомоизотвистан вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 23 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 643,5  $[M+H]^+$

77. Получение соединения III-73



(S, E)-метил 7-(1-(2-(диамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{39}H_{44}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 680,32

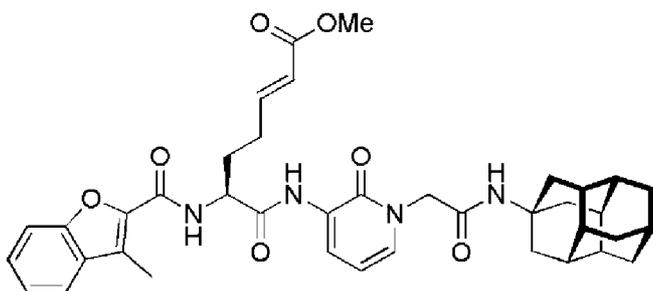
Молекулярная масса: 680,79

Синтез соединения III-73 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 1-аминодиамантан вместо 2-адамantanамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 26 мг, 62% (последняя стадия)

ESI-MS: 681,5  $[M+H]^+$

78. Получение соединения III-74



(S, E)-метил 7-(1-(2-(диамантан-4-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{39}H_{44}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 680,32

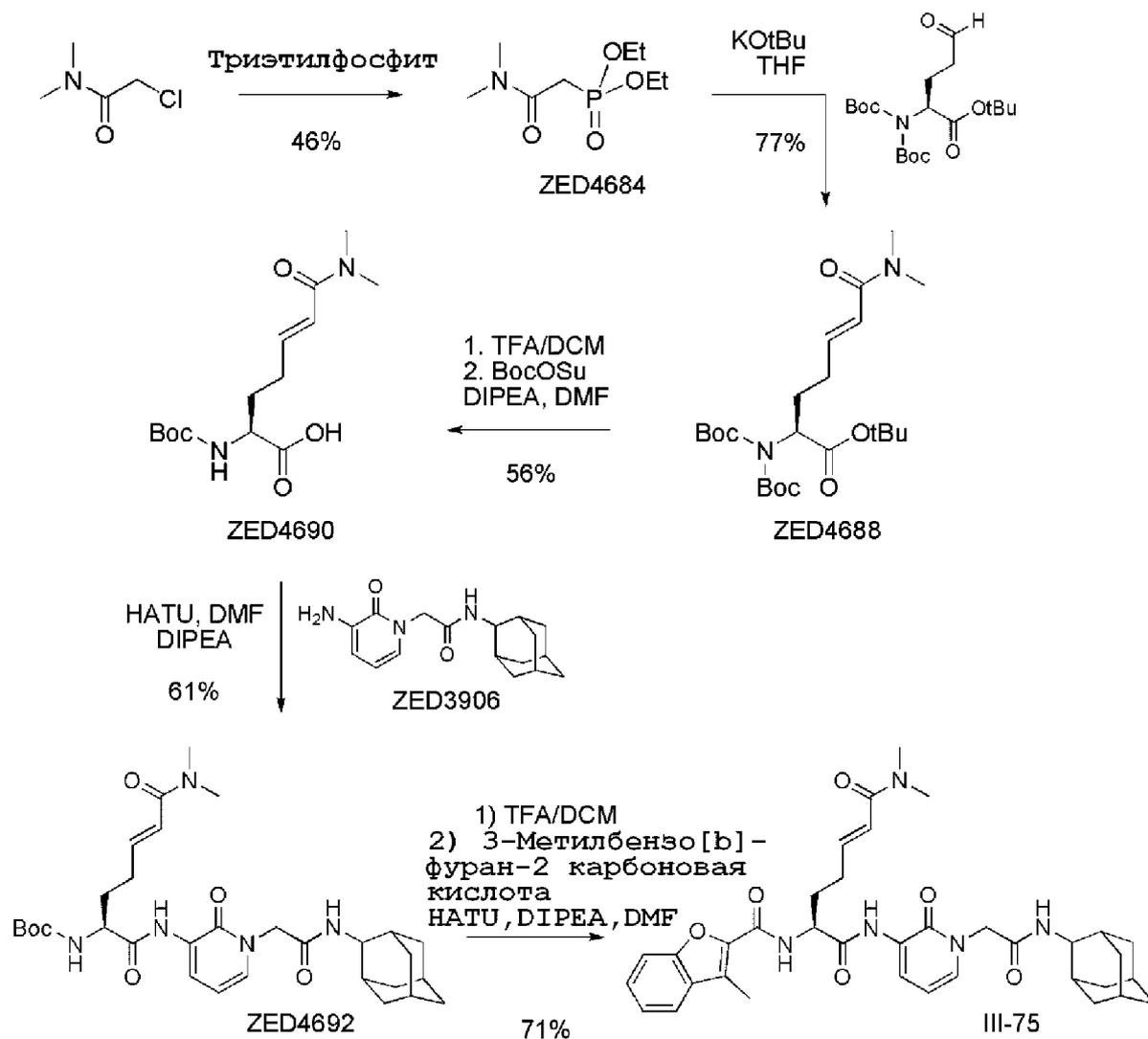
Молекулярная масса: 680,79

Синтез соединения III-74 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 4-аминодиамантан вместо 2-адамantanамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

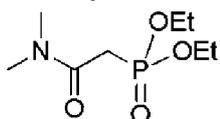
Выход: 17 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 681,5  $[M+H]^+$

Схема



## 79. Получение ZED4684



диэтил 2-(диметиламино)-2-оксоэтилфосфонат

Химическая формула:  $C_8H_{18}NO_4P$ 

Среднечисловая молекулярная масса: 223,10

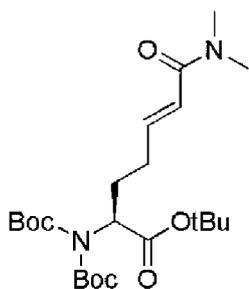
Молекулярная масса: 223,21

2,5 мл (24,3 ммоль) 2-хлор-N, N-диметилацетамида и 4,2 мл (1 экв) триэтилфосфита перемешивали при 160°C в течение 8 часов. Смесь очищали методом HPLC.

Выход: 2,50 г, 46%

ESI-MS: 224,4  $[M+H]^+$ 

## 80. Получение ZED4688



(S, E)-третбутил 2-(бис(третбутоксикарбонил)амино)-7-(диметиламино)-7-оксогепт-5-еноат

Химическая формула:  $C_{23}H_{40}N_2O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 456,28

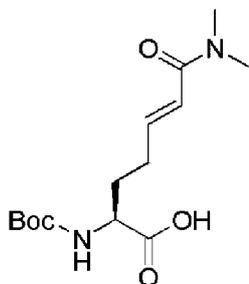
Молекулярная масса: 456,57

500 мг (2,24 ммоль) ZED4684 растворяли в 16 мл THF. При 0°C, добавляли 251 мг (2,24 ммоль) третбутоксид калия. Через 30 минут, добавляли 723 мг (1,87 ммоль) альдегида (S)-третбутил 2-(бис(третбутоксикарбонил)амино)-5-оксопентаноата (ZED721) в 16 мл THF, и смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов, затем гасили водой (16 мл, 0°C). После экстракции с помощью EtOAc (2×32 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали методом HPLC.

Выход: 659 мг, 77%

ESI-MS: 457,5  $[M+H]^+$

81. Получение ZED4690



(S, E)-2-(третбутоксикарбониламино)-7-(диметиламино)-7-оксогепт-5-еновая кислота

Химическая формула:  $C_{14}H_{24}N_2O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 300,17

Молекулярная масса: 300,35

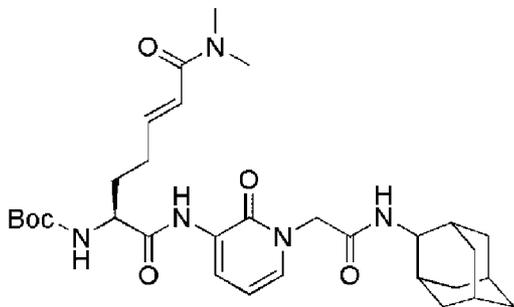
659 мг ZED4688 (1,44 ммоль) растворяли в 20 мл DCM/TFA (1:1) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в 10 мл DMF и 245 мкл DIPEA (2 экв). Добавляли 310 мг (1 экв) N-(третбутоксикарбонил)окси)сукцинимид, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в этилацетате и промывали два раза, используя каждый из раствора лимонной кислоты (10%) и солевого

раствора. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали методом HPLC.

Выход: 242 мг, 56%

ESI-MS: 301,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 82. Получение ZED4692



(S, E)-третбутил 7-(диметиламино)-1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамат

Химическая формула:  $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 583,34

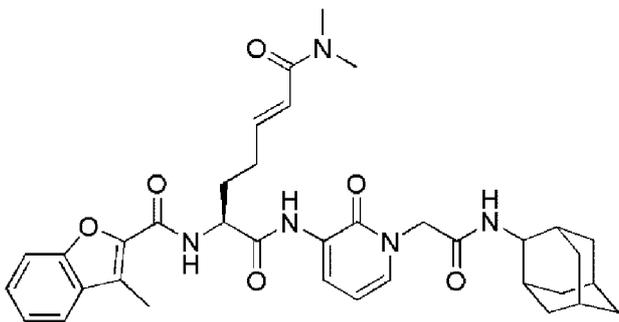
Молекулярная масса: 583,72

242 мг (0,81 ммоль) ZED4688, 308 мг (1 экв) HATU и 244 мг (1 экв) ZED3906 растворяли в 10 мл DMF и 276 мкл DIPEA (2 экв) и перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение ночи. Растворитель испаряли, остаток растворяли в 50 мл EtOAc и промывали два раза с использованием по 15 мл каждого раствором лимонной кислоты (10%), раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10%) и соевым раствором. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали методом HPLC.

Выход: 288 мг, 61%

ESI-MS: 584,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 83. Получение соединения III-75



(S, E)-N7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диметил-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 641,32

Молекулярная масса: 641,76

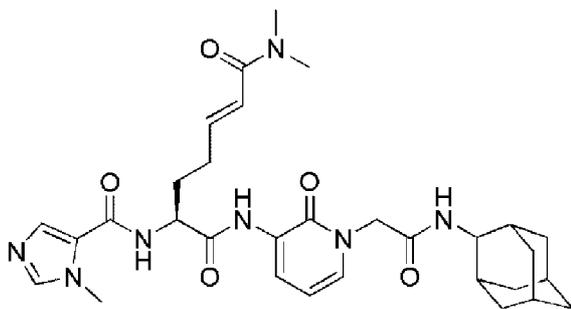
100 мг (0,17 ммоль) ZED4692 растворяли в 6 мл DCM/TFA (1:1) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в 15 мл DMF и 58 мкл DIPEA (2 экв). Добавляли 30 мг (1 экв) 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты и 65 мг (1 экв) HATU, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, остаток очищали методом HPLC.

Выход: 78 мг, 71%

ESI-MS: 642,5 [M+H]<sup>+</sup>

#### 84. Получение соединения III-76



(S, E)-N7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диметил-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 591,32

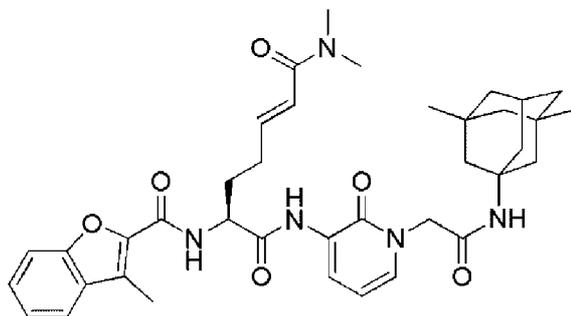
Молекулярная масса: 591,70

Синтез соединения III-76 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 70 мг, 69% (последняя стадия)

ESI-MS: 592,5 [M+H]<sup>+</sup>

#### 85. Получение соединения III-77



(S, E)-N7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диметил-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 669,35

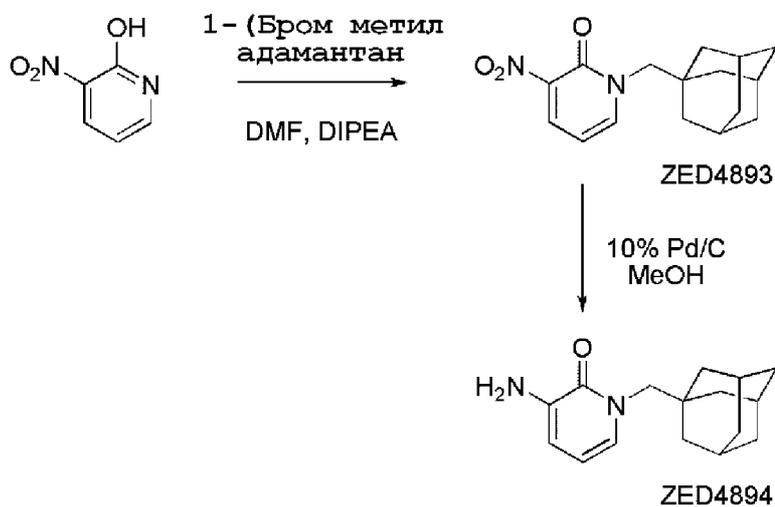
Молекулярная масса: 669,81

Синтез соединения III-77 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя 3,5-диметил-1-адамантанамина вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

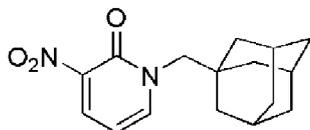
Выход: 45 мг, 57% (последняя стадия)

ESI-MS: 670,5 [M+H]<sup>+</sup>

Схема III-5 Новый структурный элемент



86. Получение соединения ZED4893



1-(1-адамантилметил)-3-нитропиридин-2(1H)-он

Химическая формула: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 288,15

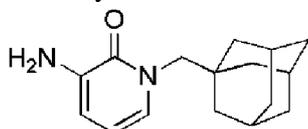
Молекулярная масса: 288,34

500 мг (3,57 ммоль) 2-гидрокси-3-нитропиридина и 818 мг (1 экв) 1-(бромметил)адамантана растворяли в 10 мл DMF и 1,24 мл DIPEA (2 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель испаряли, остаток растворяли в 30 мл EtOAc и промывали два раза с использованием по 10 мл каждого из раствора лимонной кислоты (10%), раствора NaHCO<sub>3</sub> (10%) и солевого раствора. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель испаряли. Остаток очищали методом HPLC.

Выход: 484 мг, 47%

ESI-MS: 289,3 [M+H]<sup>+</sup>

87. Получение соединения ZED4894



3-амино-1-(1-адамантилметил)пиридин-2(1H)-он

Химическая формула:  $C_{16}H_{22}N_2O$

Среднечисловая молекулярная масса: 258,17

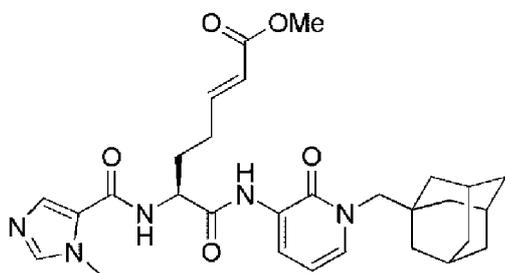
Молекулярная масса: 258,36

484 мг (1,68 ммоль) ZED4893 суспендировали в 30 мл MeOH, затем добавляли 50 мг палладия (10%) на активированном угле (невосстановленного). Суспензию перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывали, и растворитель испаряли.

Выход: 339 мг, 78%

ESI-MS: 259,4  $[M+H]^+$

88. Получение соединения III-78



(S, E)-метил 7-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{37}N_5O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 535,28

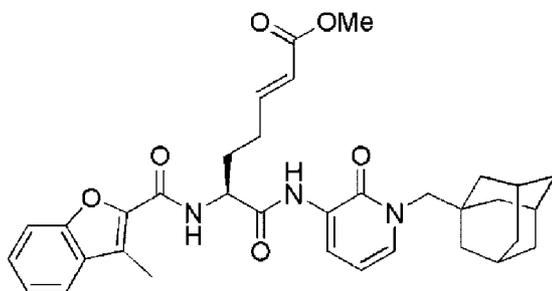
Молекулярная масса: 535,63

Синтез соединения III-78 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя ZED4894 вместо ZED3906 на стадии 5 (в соответствии с синтезом ZED3907).

Выход: 43 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 536,4  $[M+H]^+$

89. Получение соединения III-79



(S, E)-метил 7-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{39}N_3O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 585,28

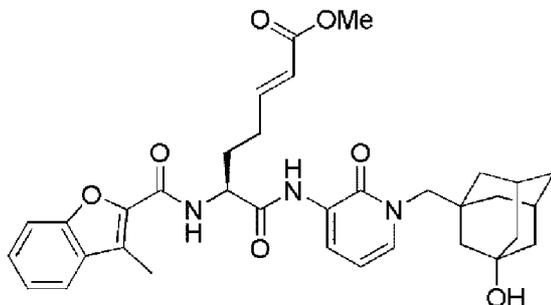
Молекулярная масса: 585,69

Синтез соединения III-79 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя ZED4894 вместо ZED3906 на стадии 5 (в соответствии с синтезом ZED3907).

Выход: 56 мг, 69% (последняя стадия)

ESI-MS: 586,4 [M+H]<sup>+</sup>

90. Получение соединения III-80



(6S, E)-метил 7-(1-((3-гидрокси-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 601,28

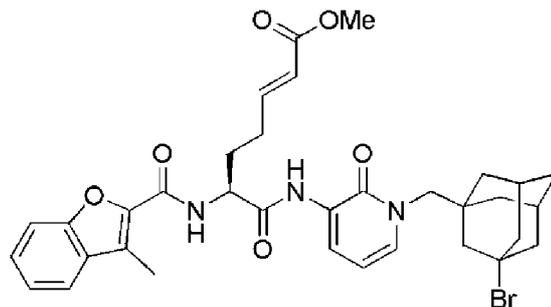
Молекулярная масса: 601,69

Синтез соединения III-80 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-79, используя 3-(бромметил)-1-адамантанол вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893).

Выход: 29 мг, 51% (последняя стадия)

ESI-MS: 602,4 [M+H]<sup>+</sup>

91. Получение соединения III-81



(6S, E)-метил 7-(1-((3-бром-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 663,19

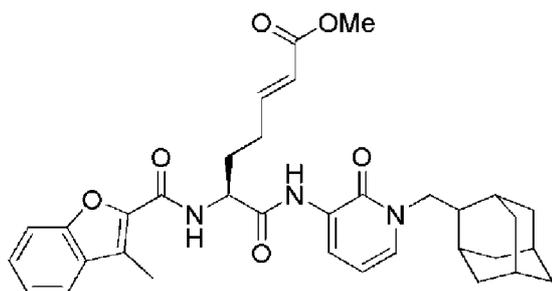
Молекулярная масса: 664,59

Синтез соединения III-81 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-79, используя 1-бром-3-(бромметил)-адамантан вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893).

Выход: 37 мг, 61% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,3/666,3 [M+H]<sup>+</sup>

92. Получение соединения III-82



(S, E)-метил 7-(1-(2-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 585,28

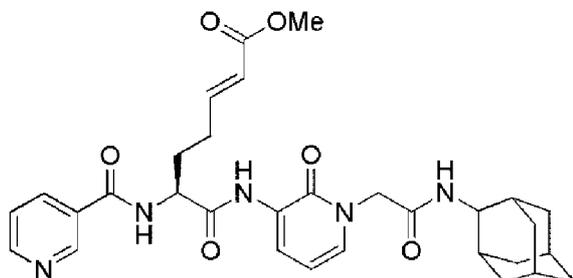
Молекулярная масса: 585,69

Синтез соединения III-82 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-79, используя 2-(бромметил)адамантан вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893).

Выход: 58 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 586,4 [M+H]<sup>+</sup>

93. Получение соединения III-83



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(никотинамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 575,27

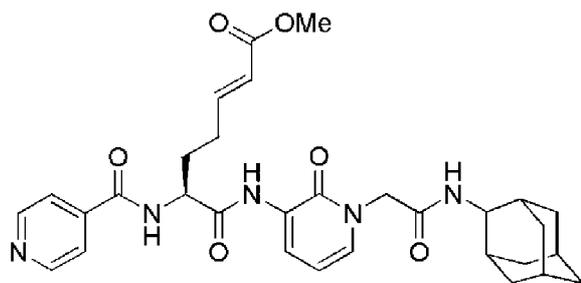
Молекулярная масса: 575,66

Синтез соединения III-83 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя никотиновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 59 мг, 79% (последняя стадия)

ESI-MS: 576,4 [M+H]<sup>+</sup>

94. Получение соединения III-84



(S, E)-метил 6-(изоникотинамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{37}N_5O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 575,27

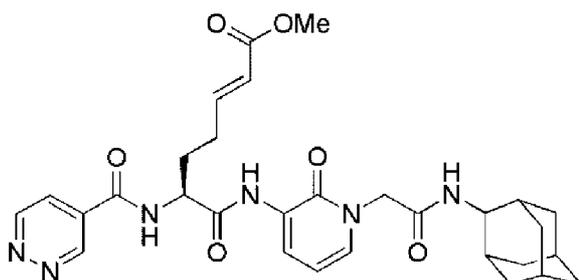
Молекулярная масса: 575,66

Синтез соединения III-84 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя изоникотиновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 73 мг, 85% (последняя стадия)

ESI-MS: 576,4  $[M+H]^+$

95. Получение соединения III-85



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(пиридизин-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{36}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 576,27

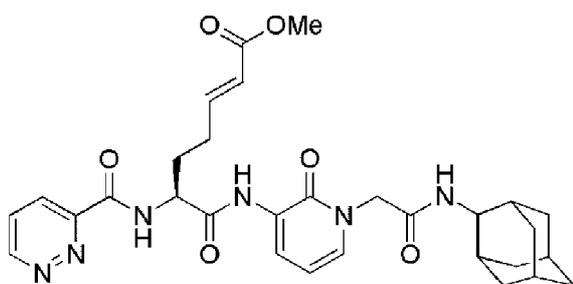
Молекулярная масса: 576,64

Синтез соединения III-85 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя пиридазин-4-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 54 мг, 78% (последняя стадия)

ESI-MS: 577,4  $[M+H]^+$

96. Получение соединения III-86



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(пиридизин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{36}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 576,27

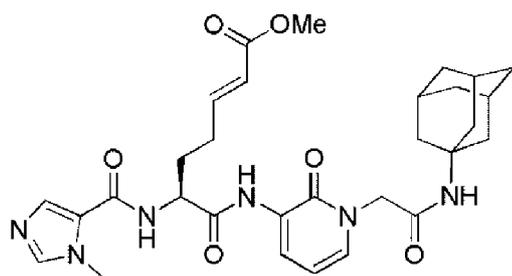
Молекулярная масса: 576,64

Синтез соединения III-86 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя пиридазин-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 47 мг, 82% (последняя стадия)

ESI-MS: 577,4  $[M+H]^+$

97. Получение соединения III-87



(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{38}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 578,29

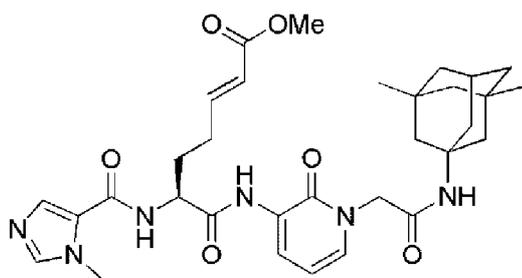
Молекулярная масса: 578,66

Синтез соединения III-87 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1-адамантанамин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 117 мг, 78% (последняя стадия)

ESI-MS: 579,5  $[M+H]^+$

98. Получение соединения III-88



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{42}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 606,32

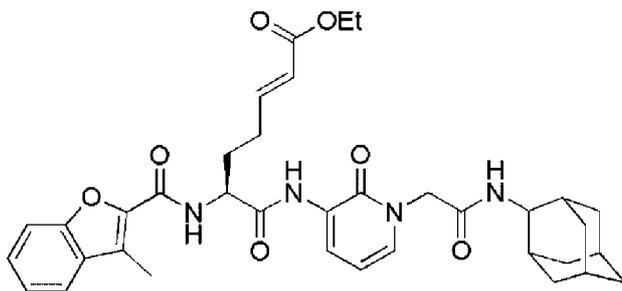
Молекулярная масса: 606,71

Синтез соединения III-88 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 3,5-диметил-1-адамantanамин вместо 2-адамantanаминa на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 132 мг, 83% (последняя стадия)

ESI-MS: 607,5  $[M+H]^+$

99. Получение соединения III-89



(S, E)-этил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{36}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 642,31

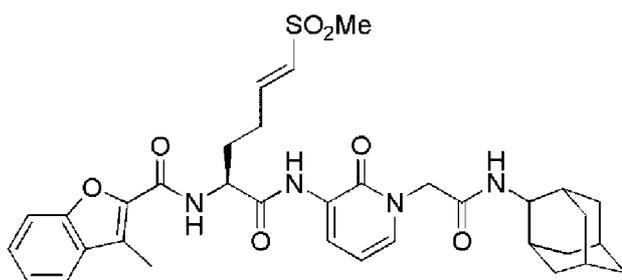
Молекулярная масса: 642,74

Синтез соединения III-89 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (карбозтоксидэтилиден)-трифенилфосфоран вместо (карбометоксиметил)трифенилфосфорана (в соответствии с синтезом ZED755).

Выход: 57 мг, 85% (последняя стадия)

ESI-MS: 643,5  $[M+H]^+$

100. Получение соединения III-90



(S, E)-N-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(метилсульфонил)-1-оксогекс-5-ен-2-ил)-3-метилбензофуран-2-карбоксамид

Химическая формула:  $C_{34}H_{40}N_4O_7S$

Среднечисловая молекулярная масса: 648,26

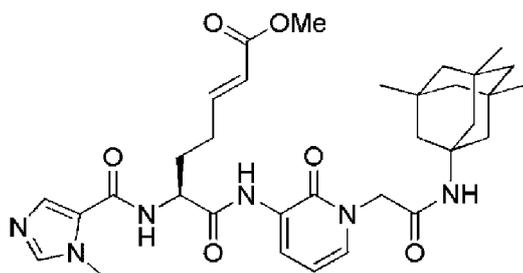
Молекулярная масса: 648,77

Синтез соединения III-90 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя диэтил (метансульфонилметил)-фосфонат вместо (карбометоксиметил)-трифенилфосфорана (в соответствии с синтезом ZED755).

Выход: 79 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 649,4  $[M+H]^+$

101. Получение соединения III-91



Химическая формула:  $C_{33}H_{44}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 620,33

Молекулярная масса: 620,74

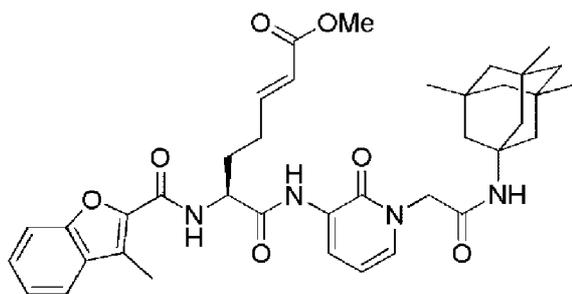
(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5, 7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Синтез соединения III-91 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 3,5,7-триметил-1-адамантанамин вместо 2-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 41 мг, 69% (последняя стадия)

ESI-MS: 621,5  $[M+H]^+$

102. Получение соединения III-92



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{38}H_{46}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 670,34

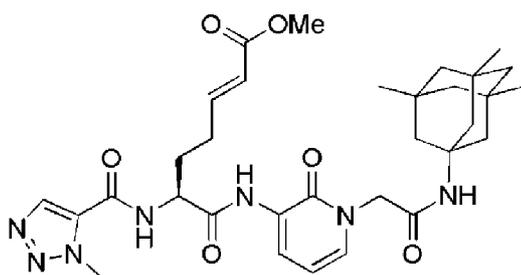
Молекулярная масса: 670,79

Синтез соединения III-92 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3,5,7-триметил-1-адамантанамин вместо 2-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 67 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 671,5  $[M+H]^+$

103. Получение соединения III-93



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{43}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 621,33

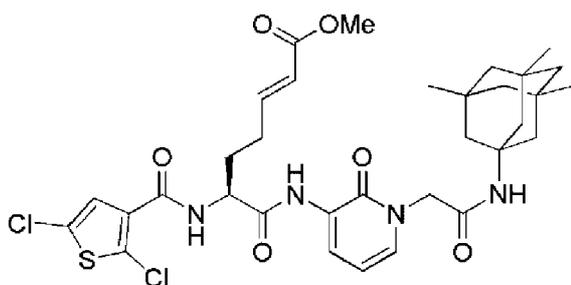
Молекулярная масса: 621,73

Синтез соединения III-93 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-22, используя 3,5,7-триметил-1-адамантанамин вместо 2-адамантанамин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 34 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 622,5  $[M+H]^+$

104. Получение соединения III-94



(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(3,5, 7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{33}H_{40}Cl_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 690,20

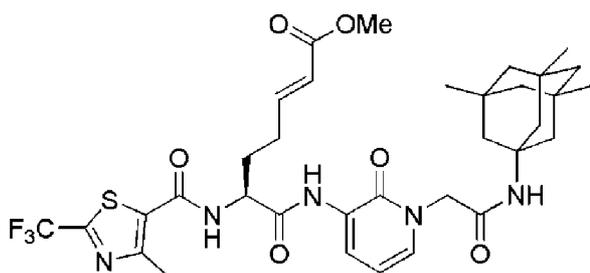
Молекулярная масса: 691,66

Синтез соединения III-94 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-13, используя 3,5,7-триметил-1-адамantanамин вместо 2-адамantanаминa на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 69 мг, 88% (последняя стадия)

ESI-MS: 691,3/693,3  $[M+H]^+$

105. Получение соединения III-95



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{42}F_3N_5O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 705,28

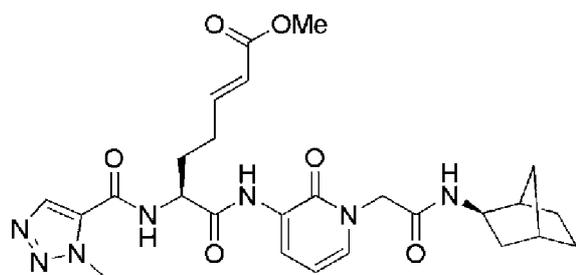
Молекулярная масса: 705,79

Синтез соединения III-95 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-14, используя 3,5,7-триметил-1-адамantanамин вместо 2-адамantanаминa на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 35 мг, 64% (последняя стадия)

ESI-MS: 706,4  $[M+H]^+$

106. Получение соединения III-96



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 R,2R,4S)-бицикло[2,2,1 ]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{26}H_{33}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 539,25

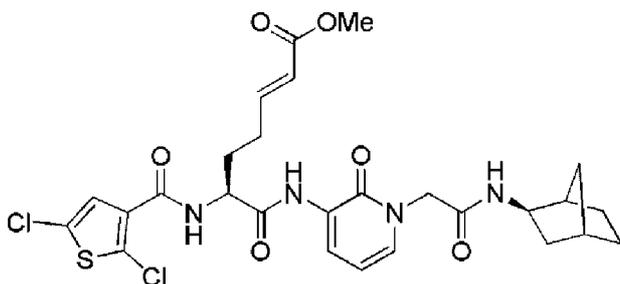
Молекулярная масса: 539,58

Синтез соединения III-96 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-22, используя экзо-2-аминонорборнан вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 24 мг, 64% (последняя стадия)

ESI-MS: 540,4  $[M+H]^+$

107. Получение соединения III-97



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2, 5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 608,13

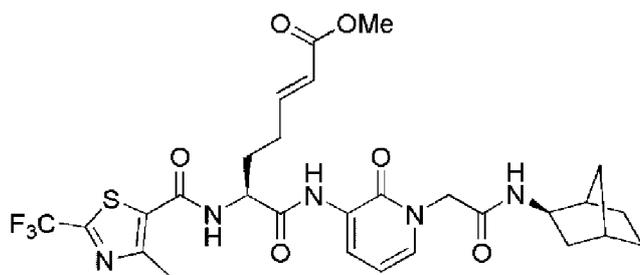
Молекулярная масса: 609,52

Синтез соединения III-97 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-13, используя экзо-2-аминонорборнан вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 78 мг, 84% (последняя стадия)

ESI-MS: 609,3/611,3  $[M+H]^+$

108. Получение соединения III-98



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{28}H_{32}F_3N_5O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 623,20

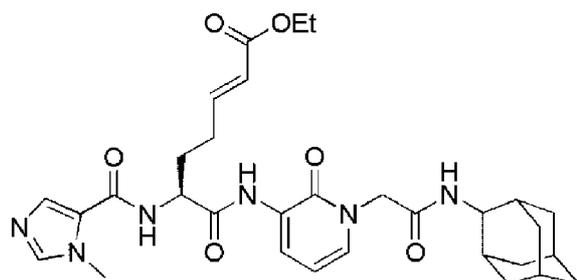
Молекулярная масса: 623,64

Синтез соединения III-98 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-14, используя экзо-2-аминонорборнан вместо 2-адамантамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905).

Выход: 48 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 624,3  $[M+H]^+$

109. Получение соединения III-99



(S, E)-этил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{40}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 592,30

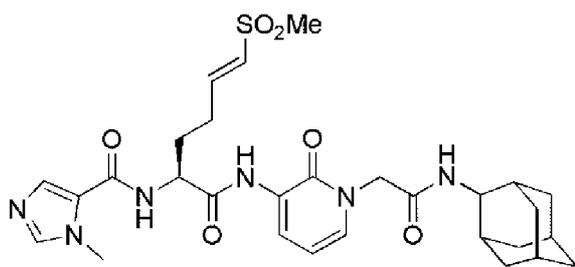
Молекулярная масса: 592,69

Синтез соединения III-99 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-89, используя 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 68 мг, 79% (последняя стадия)

ESI-MS: 593,5  $[M+H]^+$

110. Получение соединения III-100



(S, E)-N-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(метилсульфонил)-1-оксогекс-5-ен-2-ил)-1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамид

Химическая формула:  $C_{29}H_{38}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 598,26

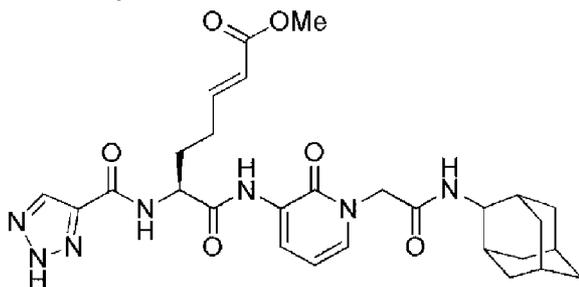
Молекулярная масса: 598,71

Синтез соединения III-100 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-90, используя 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[*b*]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 46 мг, 73% (последняя стадия)

ESI-MS: 599,4  $[M+H]^+$

111. Получение соединения III-101



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{28}H_{35}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 565,26

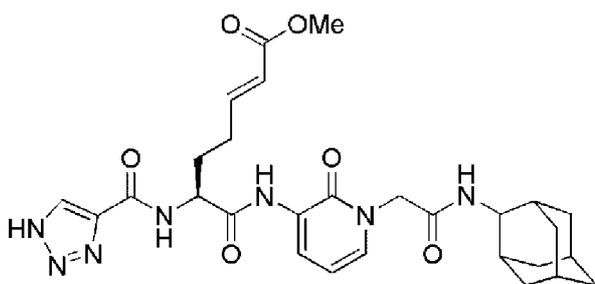
Молекулярная масса: 565,62

Синтез соединения III-101 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 28 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 566,4  $[M+H]^+$

112. Получение соединения III-102



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{28}H_{35}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 565,26

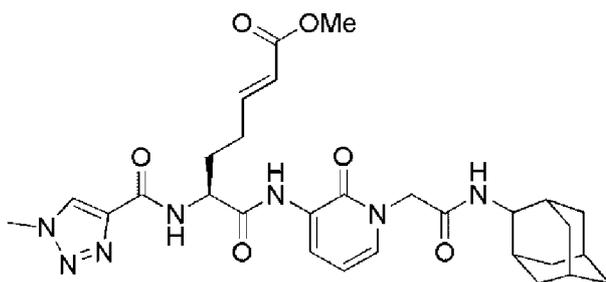
Молекулярная масса: 565,62

Синтез соединения III-102 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 37 мг, 70% (последняя стадия)

ESI-MS: 566,4  $[M+H]^+$

113. Получение соединения III-103



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{37}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 579,28

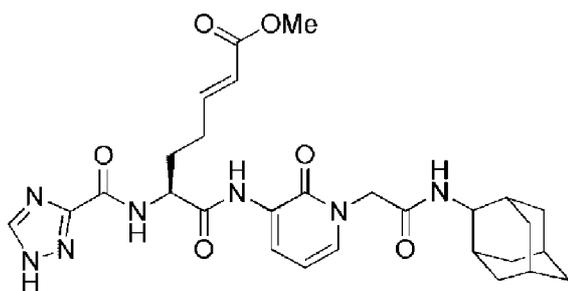
Молекулярная масса: 579,65

Синтез соединения III-103 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 52 мг, 76% (последняя стадия)

ESI-MS: 580,4  $[M+H]^+$

114. Получение соединения III-104



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{28}H_{35}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 565,26

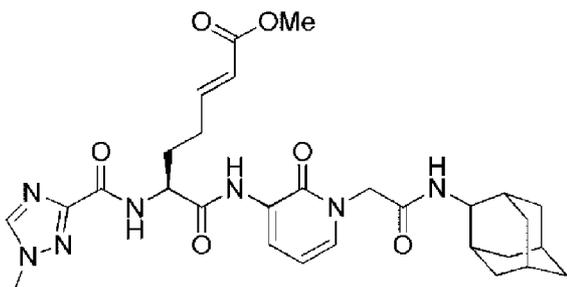
Молекулярная масса: 565,62

Синтез соединения III-104 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1H-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 31 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 566,4  $[M+H]^+$

115. Получение соединения III-105



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{37}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 579,28

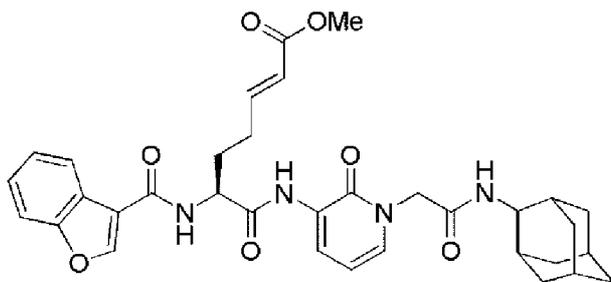
Молекулярная масса: 579,65

Синтез соединения III-105 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 42 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 580,4  $[M+H]^+$

116. Получение соединения III-106



(S, E)-метил 6-(бензофуран-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{38}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 614,27

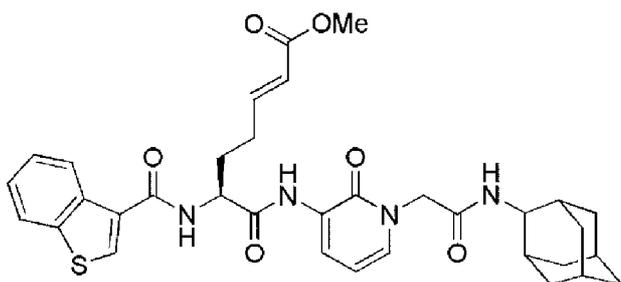
Молекулярная масса: 614,69

Синтез соединения III-106 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя бензофуран-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 56 мг, 77% (последняя стадия)

ESI-MS: 615,4  $[M+H]^+$

117. Получение соединения III-107



(S, E)-метил 6-(бензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{38}N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 630,25

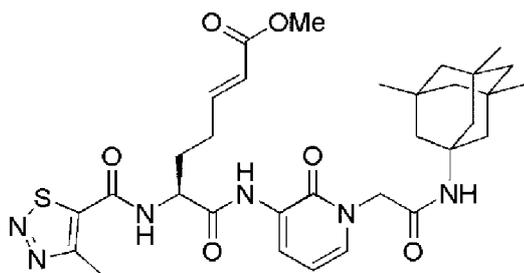
Молекулярная масса: 630,75

Синтез соединения III-107 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя бензо[b]тиофен-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 61 мг, 82% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,4  $[M+H]^+$

118. Получение соединения III-108



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{42}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 638,29

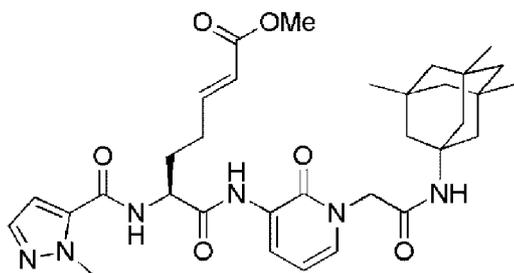
Молекулярная масса: 638,78

Синтез соединения III-108 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-91, используя 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 25 мг, 43% (последняя стадия)

ESI-MS: 639,4  $[M+H]^+$

119. Получение соединения III-109



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5, 7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{33}H_{44}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 620,33

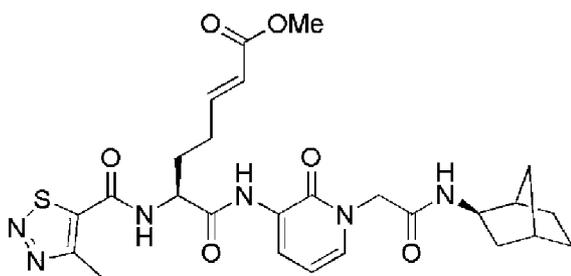
Молекулярная масса: 620,74

Синтез соединения III-109 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-91, используя 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 39 мг, 62% (последняя стадия)

ESI-MS: 621,5  $[M+H]^+$

120. Получение соединения III-110



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{26}H_{32}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 556,21

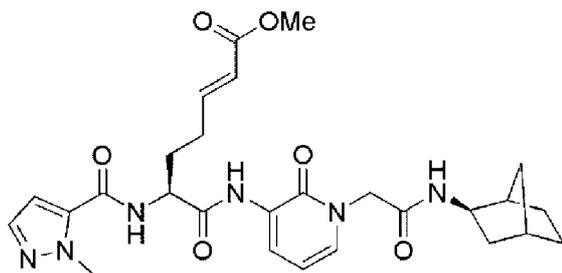
Молекулярная масса: 556,63

Синтез соединения III-110 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-62, используя 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 19 мг, 36% (последняя стадия)

ESI-MS: 557,4  $[M+H]^+$

121. Получение соединения III-111



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{27}H_{34}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 538,25

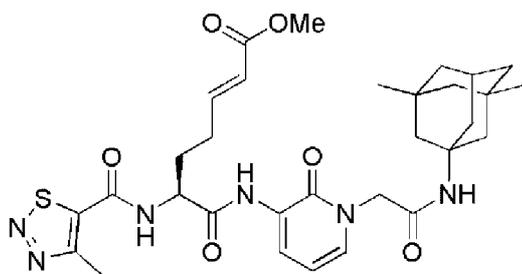
Молекулярная масса: 538,60

Синтез соединения III-111 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-62, используя 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 32 мг, 69% (последняя стадия)

ESI-MS: 539,4  $[M+H]^+$

122. Получение соединения III-112



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-триадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{40}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 624,27

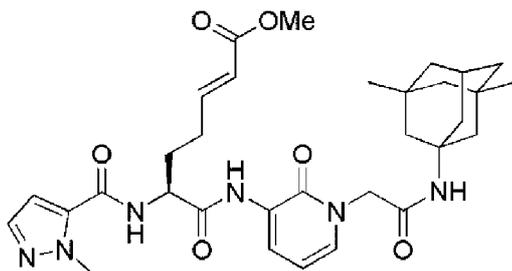
Молекулярная масса: 624,75

Синтез соединения III-112 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-46, используя 4-метил-1,2,3-триадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 24 мг, 43% (последняя стадия)

ESI-MS: 625,4  $[M+H]^+$

123. Получение соединения III-113



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{42}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 606,32

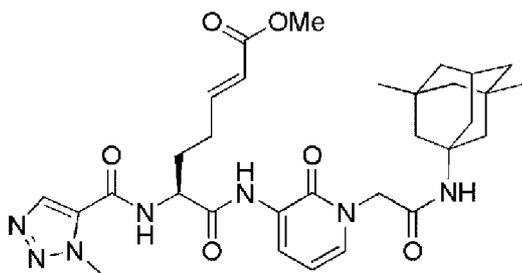
Молекулярная масса: 606,71

Синтез соединения III-113 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-46, используя 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 31 мг, 56% (последняя стадия)

ESI-MS: 607,5  $[M+H]^+$

124. Получение соединения III-114



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{41}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 607,31

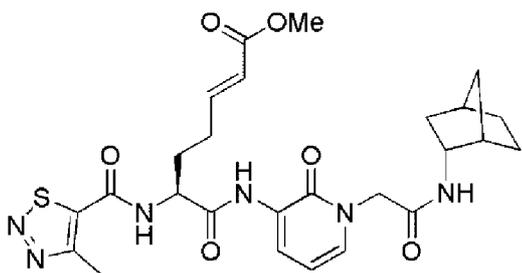
Молекулярная масса: 607,70

Синтез соединения III-114 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-46, используя 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 14 мг, 42% (последняя стадия)

ESI-MS: 608,5  $[M+H]^+$

125. Получение соединения III-115



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{26}H_{32}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 556,21

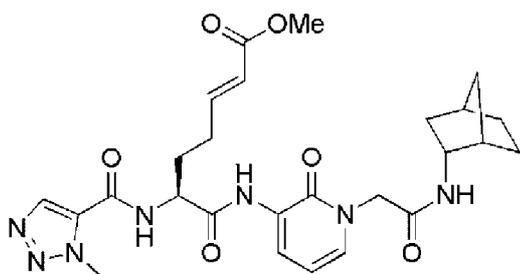
Молекулярная масса: 556,63

Синтез соединения III-115 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-58, используя 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 26 мг, 48% (последняя стадия)

ESI-MS: 557,4  $[M+H]^+$

126. Получение соединения III-116



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{26}H_{33}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 539,25

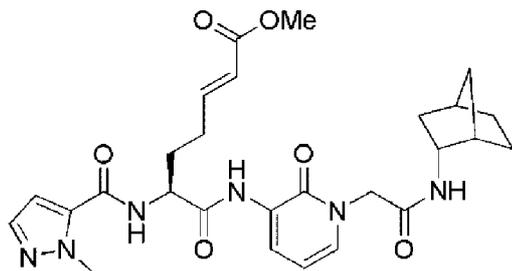
Молекулярная масса: 539,58

Синтез соединения III-116 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-58, используя 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 20 мг, 39% (последняя стадия)

ESI-MS: 540,4  $[M+H]^+$

127. Получение соединения III-117



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{27}H_{34}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 538,25

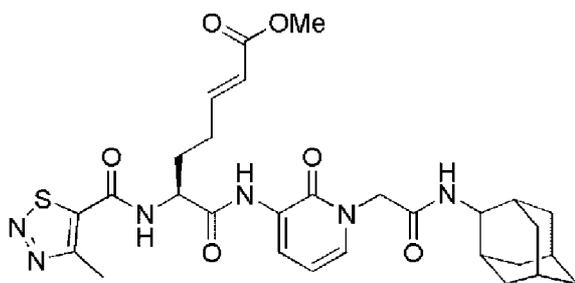
Молекулярная масса: 538,60

Синтез соединения III-117 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-58, используя 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 23 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 539,4  $[M+H]^+$

128. Получение соединения III-118



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{36}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 596,24

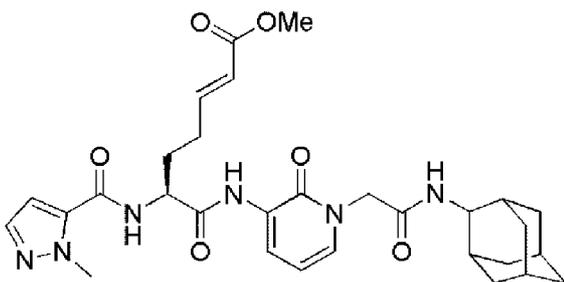
Молекулярная масса: 596,70

Синтез соединения III-118 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 31 мг, 49% (последняя стадия)

ESI-MS: 597,4  $[M+H]^+$

129. Получение соединения III-119



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{38}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 578,29

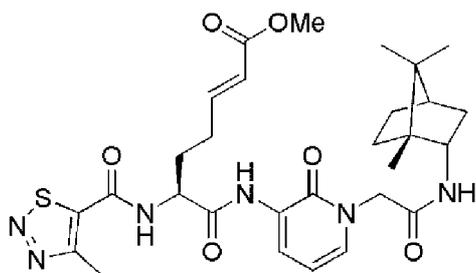
Молекулярная масса: 578,66

Синтез соединения III-119 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 39 мг, 62% (последняя стадия)

ESI-MS: 579,4  $[M+H]^+$

130. Получение соединения III-120



(S, E)-метил 6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{42}N_4O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 630,31

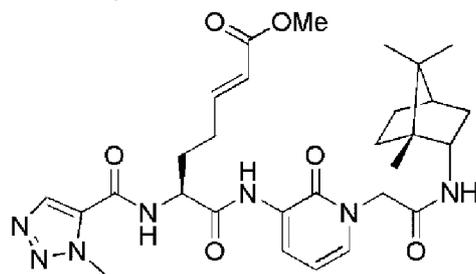
Молекулярная масса: 630,73

Синтез соединения III-120 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-60, используя 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 12 мг, 33% (последняя стадия)

ESI-MS: 631,4  $[M+H]^+$

131. Получение соединения III-121



(S, E)-метил 6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{39}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 581,30

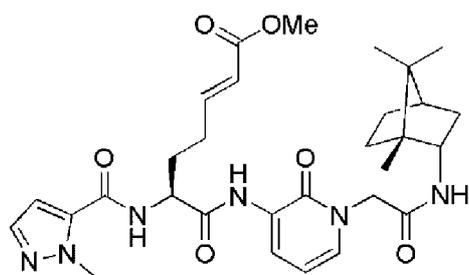
Молекулярная масса: 581,66

Синтез соединения III-121 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-60, используя 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 15 мг, 29% (последняя стадия)

ESI-MS: 582,5  $[M+H]^+$

132. Получение соединения III-122



(S, E)-метил 6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1 R,2S,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{40}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 580,30

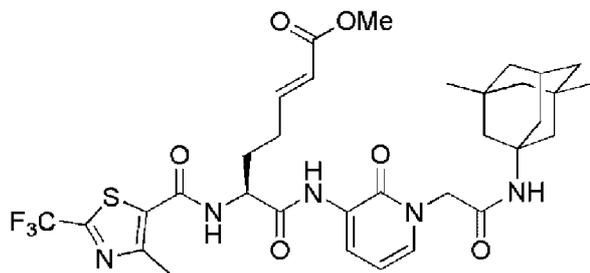
Молекулярная масса: 580,68

Синтез соединения III-122 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-60, используя 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 23 мг, 46% (последняя стадия)

ESI-MS: 581,5  $[M+H]^+$

133. Получение соединения III-123



(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{33}H_{40}F_3N_5O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 691,27

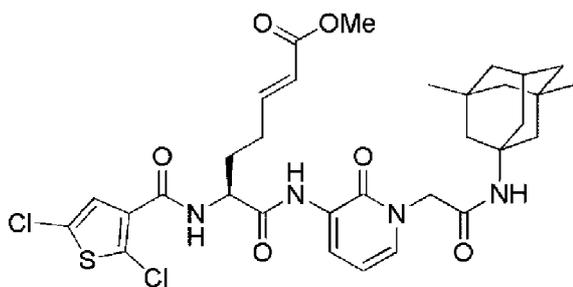
Молекулярная масса: 691,76

Синтез соединения III-123 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-46, используя 4-метил-2-(трифторметил)-тиазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]-фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 35 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 692,4  $[M+H]^+$

134. Получение соединения III-124



(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{38}Cl_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 676,19

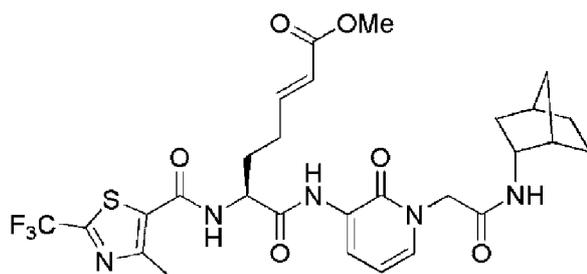
Молекулярная масса: 677,64

Синтез соединения III-124 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-46, используя 2,5-дихлортиофен-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 52 мг, 78% (последняя стадия)

ESI-MS: 677,4/679,4  $[M+H]^+$

135. Получение соединения III-125



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{28}H_{32}F_3N_5O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 623,20

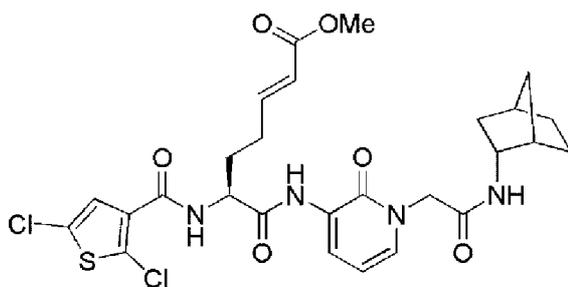
Молекулярная масса: 623,64

Синтез соединения III-125 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-58, используя 4-метил-2-(трифторметил)-тиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 34 мг, 67% (последняя стадия)

ESI-MS: 624,4  $[M+H]^+$

136. Получение соединения III-126



(S, E)-метил 7-(1-(2-((1 S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2, 5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 608,13

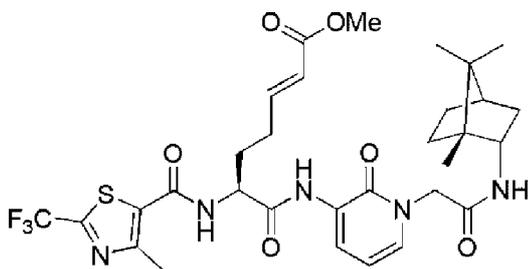
Молекулярная масса: 609,52

Синтез соединения III-126 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-58, используя 2,5-дихлортиофен-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 56 мг, 74% (последняя стадия)

ESI-MS: 609,3/611,3  $[M+H]^+$

137. Получение соединения III-127



(S, E)-метил 6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{38}F_3N_5O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 665,25

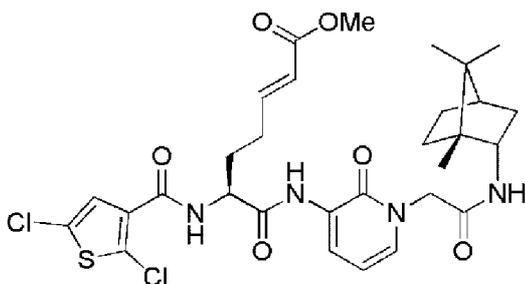
Молекулярная масса: 665,72

Синтез соединения III-127 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-60, используя 4-метил-2-(трифторметил)-тиазол-5-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 27 мг, 46% (последняя стадия)

ESI-MS: 666,4  $[M+H]^+$

138. Получение соединения III-128



(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 650,17

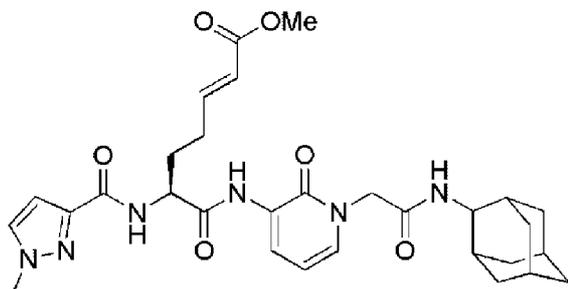
Молекулярная масса: 651,60

Синтез соединения III-128 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-60, используя 2,5-дихлортиофен-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 76 мг, 70% (последняя стадия)

ESI-MS: 651,3/653,3  $[M+H]^+$

139. Получение соединения III-129



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{38}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 578,29

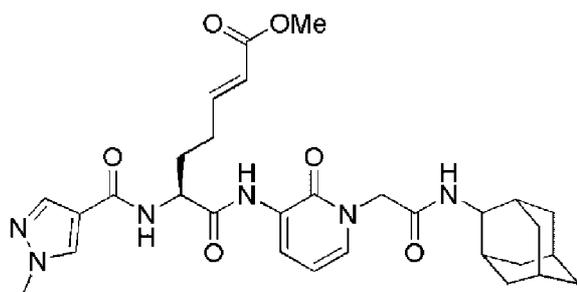
Молекулярная масса: 578,66

Синтез соединения III-129 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1-метил-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 56 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 579,4  $[M+H]^+$

140. Получение соединения III-130



(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{30}H_{38}N_6O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 578,29

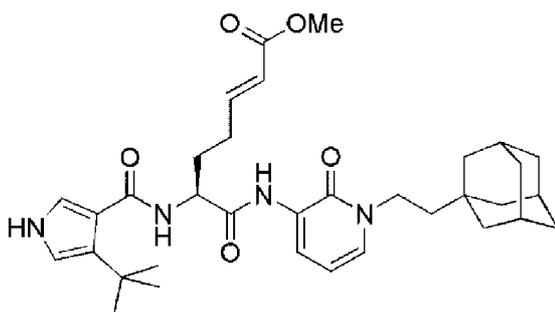
Молекулярная масса: 578,66

Синтез соединения III-130 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-1, используя 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту вместо 1-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 73 мг, 78% (последняя стадия)

ESI-MS: 579,4  $[M+H]^+$

141. Получение соединения III-131



(S, E)-метил 6-(4-третбутил-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(1-адамантиламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{34}H_{46}N_4O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 590,35

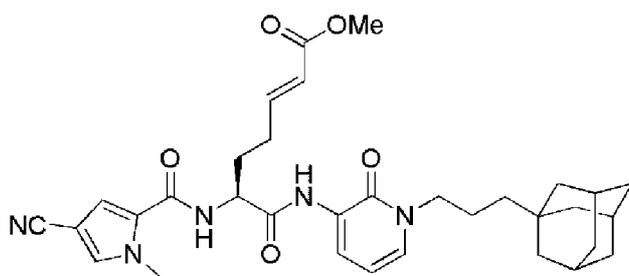
Молекулярная масса: 590,75

Синтез соединения III-131 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-79, используя 1-(2-бромэтил)адамантан вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893) и 5-третбутил-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо-[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 18 мг, 42% (последняя стадия)

ESI-MS: 591,5  $[M+H]^+$

142. Получение соединения III-132



(S, E)-метил 6-(4-циано-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)-7-(1-(3-(1-адамантиламино)пропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{33}H_{41}N_5O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 587,31

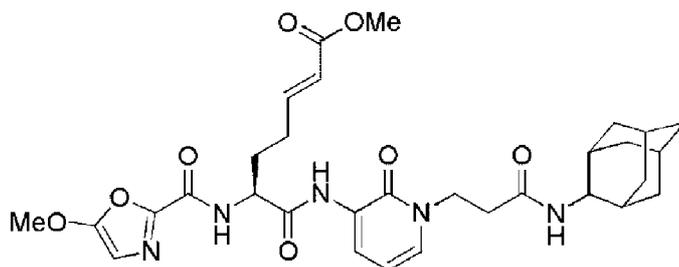
Молекулярная масса: 587,71

Синтез соединения III-132 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-79, используя 1-(3-бромпропил)адамантан вместо 1-(бромметил)адамантана (в соответствии с синтезом ZED4893) и 4-циано-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту вместо 3-метил-бензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 13 мг, 36% (последняя стадия)

ESI-MS: 588,5  $[M+H]^+$

143. Получение соединения III-133



(S, E)-метил 7-(1-(3-(2-адамантиламино)-3-оксопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-метоксиоксазол-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{39}N_5O_8$

Среднечисловая молекулярная масса: 609,28

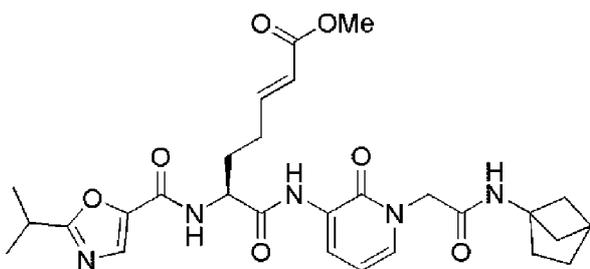
Молекулярная масса: 609,67

Синтез соединения III-133 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 3-хлорпропионовую кислоту вместо хлоруксусной кислоты (в соответствии с синтезом ZED1657) и 5-метоксиоксазол-2-карбоновую кислоту вместо 3-метил-бензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 46 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 610,4  $[M+H]^+$

144. Получение соединения III-134



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2-изопропилохазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{28}H_{35}N_5O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 553,25

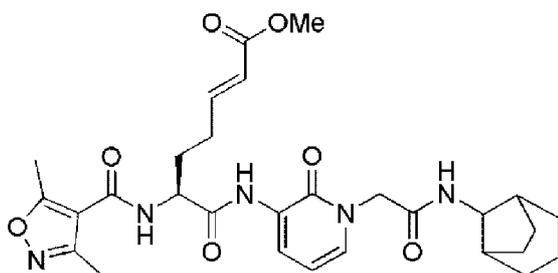
Молекулярная масса: 553,61

Синтез соединения III-134 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя бицикло[2,1,1]гексан-1-амин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 2-изопропилоксазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 52 мг, 70% (последняя стадия)

ESI-MS: 554,4  $[M+H]^+$

145. Получение соединения III-135



(6S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{37}N_5O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 567,27

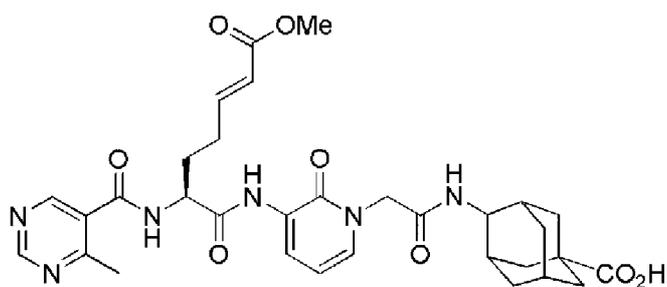
Молекулярная масса: 567,63

Синтез соединения III-135 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя бицикло[3,2,1]октан-8-амин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 3,5-диметилизоксазол-4-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 41 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 568,4  $[M+H]^+$

146. Получение соединения III-136



(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-карбоксу-2-аминоадамантан )-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метилпиримидин-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{32}H_{38}N_6O_8$

Среднечисловая молекулярная масса: 634,28

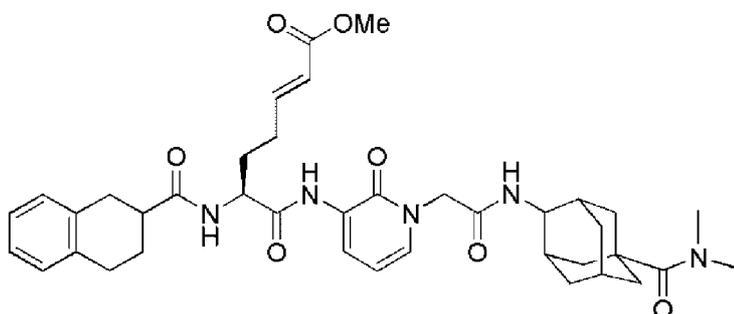
Молекулярная масса: 634,68

Синтез соединения III-136 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 4-аминоадамантан-1-карбоновую кислоту вместо 2-адамантанаминна на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 4-метилпиримидин-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 16 мг, 34% (последняя стадия)

ESI-MS: 635,4  $[M+H]^+$

147. Получение соединения III-137



(6S, E)-метил 7-(1-(2-(4-аминоадамантан-N, N-диметил-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{35}H_{43}N_5O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 645,32

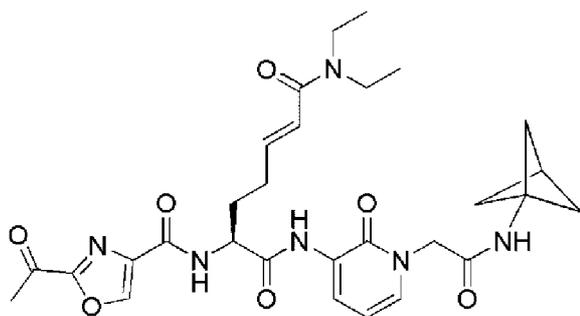
Молекулярная масса: 645,75

Синтез соединения III-137 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 4-аминоадамантан-N, N-диметил-1-карбоксамид вместо 2-адамантанаминна на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 38 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 646,5  $[M+H]^+$

148. Получение соединения III-138



(S, E)-6-(2-ацетилоксазол-4-карбоксамидо)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диэтилгепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{29}H_{36}N_6O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 580,26

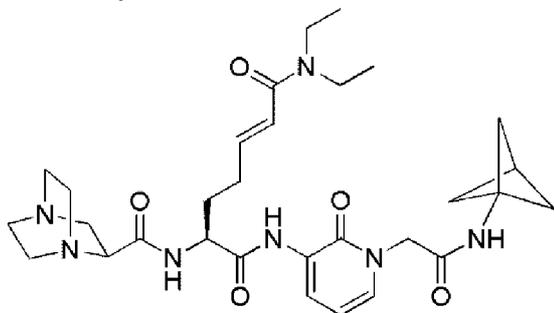
Молекулярная масса: 580,63

Синтез соединения III-138 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя N, N-диэтилхлорацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 2-ацетилоксазол-4-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 25 мг, 63% (последняя стадия)

ESI-MS: 581,4 [M+H]<sup>+</sup>

149. Получение соединения III-139



S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-((S)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамидо)-N1,N1-диэтилгепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{30}H_{43}N_7O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 581,33

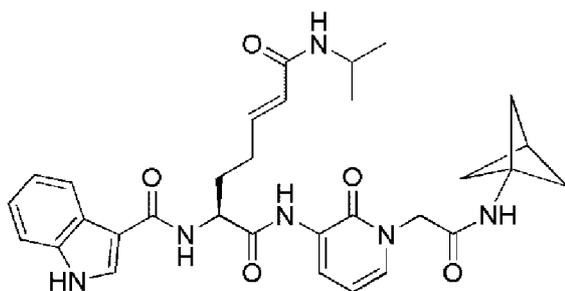
Молекулярная масса: 581,71

Синтез соединения III-139 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-138, используя 1,4-диазабицикло[2,2,2]-октан-2-карбоновую кислоту вместо 2-ацетилоксазол-4-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 16 мг, 54% (последняя стадия)

ESI-MS: 582,5 [M+H]<sup>+</sup>

150. Получение соединения III-140



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(1H-индол-3-карбоксамидо)-N1-изопропилгепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{31}H_{36}N_6O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 572,27

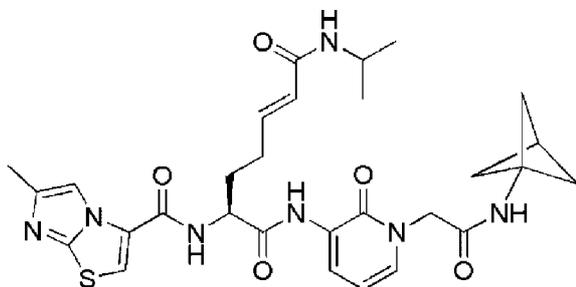
Молекулярная масса: 572,65

Синтез соединения III-140 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя 2-хлор-N-изопропилацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 1H-индол-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 36 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 573,4 [M+H]<sup>+</sup>

151. Получение соединения III-141



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-изопропил-6-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{29}H_{35}N_7O_5S$

Среднечисловая молекулярная масса: 593,24

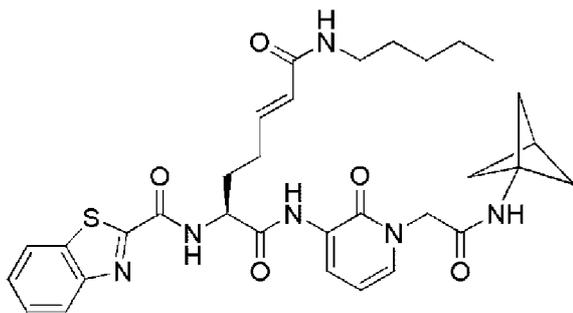
Молекулярная масса: 593,70

Синтез соединения III-141 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-140, используя 6-метилимидазо[2,1-b][1,3]-тиазол-3-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 29 мг, 54% (последняя стадия)

ESI-MS: 594,4 [M+H]<sup>+</sup>

152. Получение соединения III-142



(S, E)-6-(бензо[d]тиазол-2-карбоксамидо)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-пентилгепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{32}H_{38}N_6O_5S$

Среднечисловая молекулярная масса: 618,26

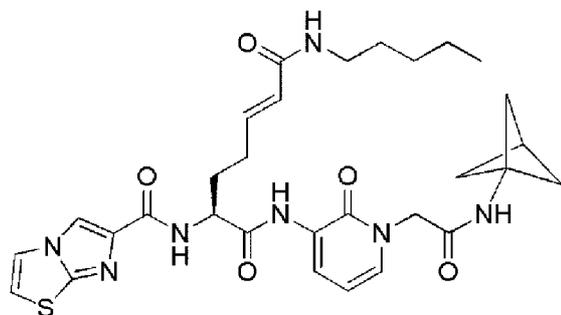
Молекулярная масса: 618,75

Синтез соединения III-142 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя 2-хлор-N-пентилацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 1,3-бензотиазол-2-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 42 мг, 65% (последняя стадия)

ESI-MS: 619,4  $[M+H]^+$

153. Получение соединения III-143



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-карбоксамидо)-N1-пентилгепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{30}H_{37}N_7O_5S$

Среднечисловая молекулярная масса: 607,26

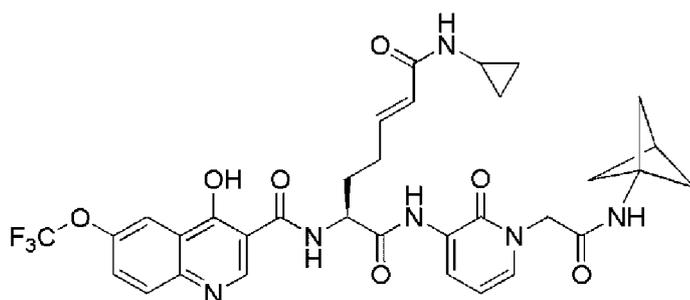
Молекулярная масса: 607,72

Синтез соединения III-143 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-142, используя имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-карбоновую кислоту вместо 1,3-бензотиазол-2-карбоновая кислота на последней стадии.

Выход: 23 мг, 59% (последняя стадия)

ESI-MS: 608,4  $[M+H]^+$

154. Получение соединения III-144



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклопропил-6-(4-гидрокси-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{33}H_{33}F_3N_6O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 682,24

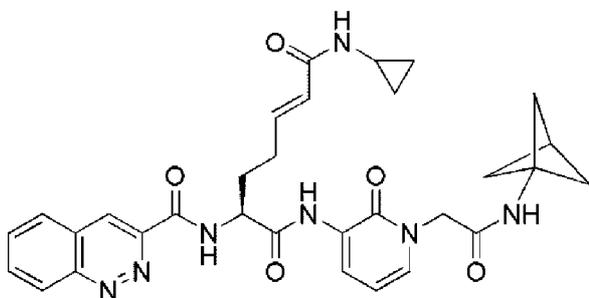
Молекулярная масса: 682,65

Синтез соединения III-144 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя 2-хлор-N-циклопропилацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 4-гидрокси-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоновую кислоту вместо 3-метил-бензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 12 мг, 36% (последняя стадия)

ESI-MS: 683,4  $[M+H]^+$

155. Получение соединения III-145



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(циннолин-3-карбоксамидо)-N1-циклопропилгепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{31}H_{33}N_7O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 583,25

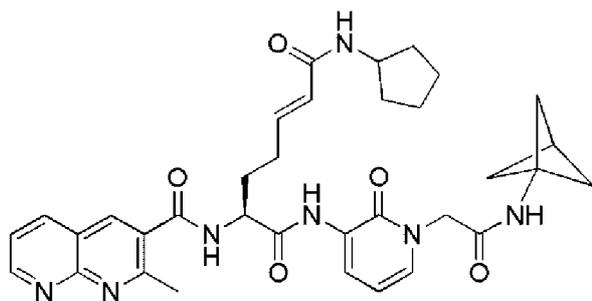
Молекулярная масса: 583,64

Синтез соединения III-145 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-144, используя 3-циннолин-карбоновую кислоту вместо 4-гидрокси-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 32 мг, 66% (последняя стадия)

ESI-MS: 584,4  $[M+H]^+$

156. Получение соединения III-146



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклопентил-6-(2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{34}H_{39}N_7O_5$

Среднечисловая молекулярная масса: 625,30

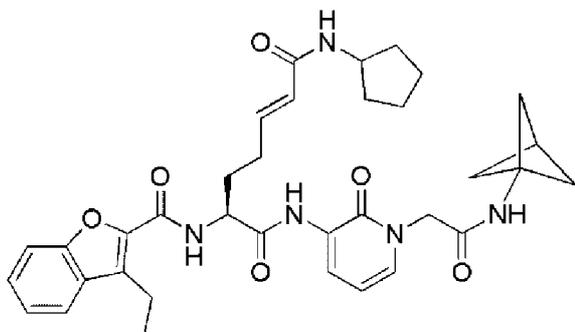
Молекулярная масса: 625,72

Синтез соединения III-146 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя 2-хлор-N-циклопентилацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 28 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 626,5  $[M+H]^+$

157. Получение соединения III-147



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклопентил-6-(3-этилбензофуран-2-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула:  $C_{35}H_{41}N_5O_6$

Среднечисловая молекулярная масса: 627,31

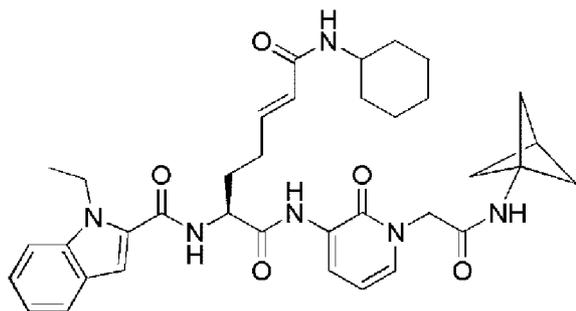
Молекулярная масса: 627,73

Синтез соединения III-147 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-146, используя 3-этил-1-бензофуран-2-карбоновую кислоту вместо 2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 54 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 628,5 [M+H]<sup>+</sup>

## 158. Получение соединения III-148



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N 1-циклогексил-6-(1-этил-1H-индол-2-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 640,34

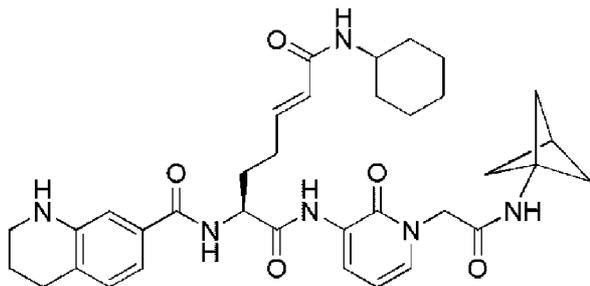
Молекулярная масса: 640,77

Синтез соединения III-148 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя 2-хлор-N-циклогексилацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 1-этил-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 62 мг, 67% (последняя стадия)

ESI-MS: 641,5 [M+H]<sup>+</sup>

## 159. Получение соединения III-149



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклогексил-6-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 628,34

Молекулярная масса: 628,76

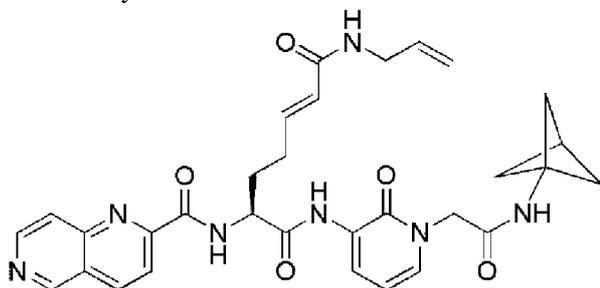
Синтез соединения III-149 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-148, используя N-Вос-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-7-карбоновую кислоту вместо 1-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты на последней стадии. Конечный продукт получали путем

удаления защитной группы (DCM/TFA), как это описано выше, и очищали методом HPLC.

Выход: 24 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 629,5 [M+H]<sup>+</sup>

160. Получение соединения III-150



(S, E)-N1-аллил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(1,6-нафтиридин-2-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 583,25

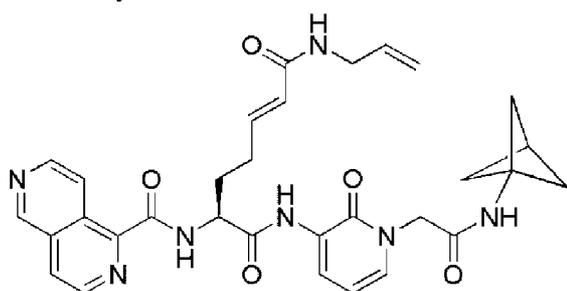
Молекулярная масса: 583,64

Синтез соединения III-150 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя N-аллил-2-хлорацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 1,6-нафтиридин-2-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 26 мг, 52% (последняя стадия)

ESI-MS: 584,4 [M+H]<sup>+</sup>

161. Получение соединения III-151



(S, E)-N1-аллил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(2,6-нафтиридин-1-карбоксамидо)гепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 583,25

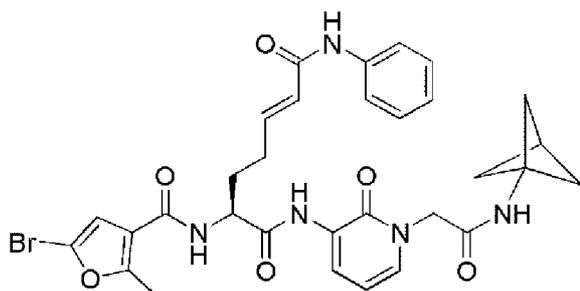
Молекулярная масса: 583,64

Синтез соединения III-151 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-150, используя 2,6-нафтиридин-1-карбоновую кислоту вместо 1,6-нафтиридин-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 29 мг, 55% (последняя стадия)

ESI-MS: 584,4 [M+H]<sup>+</sup>

## 162. Получение соединения III-152



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(5-бром-2-метилфуран-3-карбоксамидо)-N1-фенилгепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 649,15

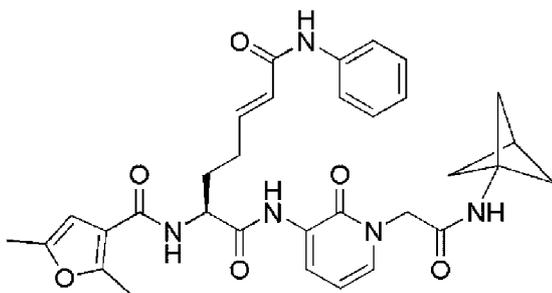
Молекулярная масса: 650,52

Синтез соединения III-152 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя 2-хлор-N-фенилацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 5-бром-2-метилфуран-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 43 мг, 75% (последняя стадия)

ESI-MS: 650,3/652,3 [M+H]<sup>+</sup>

## 163. Получение соединения III-153



(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамидо)-N1-phenylгепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 585,26

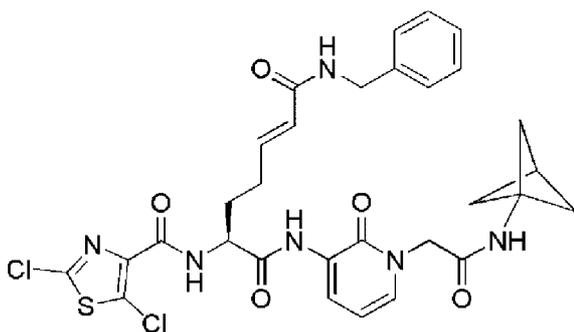
Молекулярная масса: 585,65

Синтез соединения III-153 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-152, используя 2,5-диметилфуран-3-карбоновую кислоту вместо 5-бром-2-метилфуран-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 57 мг, 82% (последняя стадия)

ESI-MS: 586,4 [M+H]<sup>+</sup>

164. Получение соединения III-154



(S, E)-N1-бензил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(2,5-дихлортиазол-4-карбоксамид)гепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S

Среднечисловая молекулярная масса: 656,14

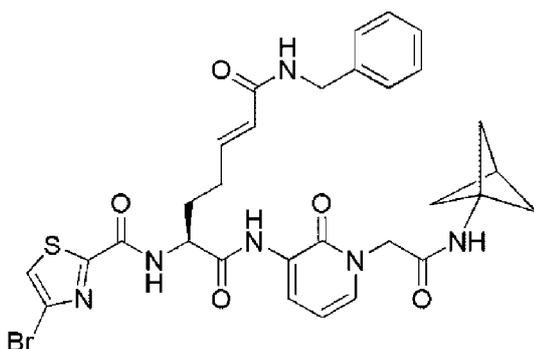
Молекулярная масса: 657,57

Синтез соединения III-154 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-75, используя N-бензил-2-хлорацетамид вместо 2-хлор-N, N-диметилацетамида (в соответствии с синтезом ZED4684) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 2,5-дихлортиазол-4-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 22 мг, 46% (последняя стадия)

ESI-MS: 657,2/659,2 [M+H]<sup>+</sup>

165. Получение соединения III-155



(S, E)-N1-бензил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-бромтиазол-2-карбоксамид)гепт-2-ендиамид

Химическая формула: C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S

Среднечисловая молекулярная масса: 666,13

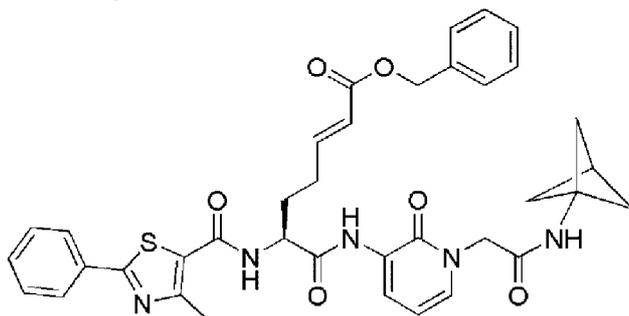
Молекулярная масса: 667,57

Синтез соединения III-155 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-154, используя 4-бромтиазол-2-карбоновую кислоту вместо 2,5-дихлортиазол-4-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 42 мг, 73% (последняя стадия)

ESI-MS: 667,2/669,2 [M+H]<sup>+</sup>

166. Получение соединения III-156



(S, E)-бензил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S

Среднечисловая молекулярная масса: 679,25

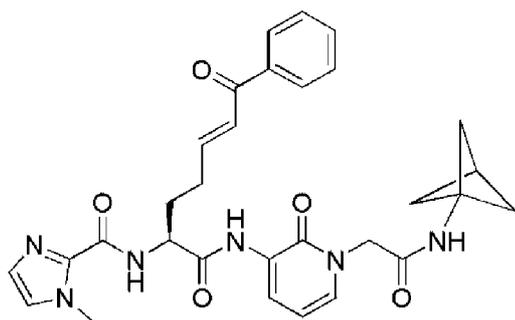
Молекулярная масса: 679,78

Синтез соединения III-156 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (бензилоксикарбонилметил)-трифенилфосфоран вместо (карбометоксиметил)-трифенилфосфорана (в соответствии с синтезом ZED755) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 26 мг, 72% (последняя стадия)

ESI-MS: 680,4 [M+H]<sup>+</sup>

167. Получение соединения III-157



(S, E)-N-(1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,7-диоксо-7-фенилгепт-5-ен-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамид

Химическая формула: C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 556,24

Молекулярная масса: 556,61

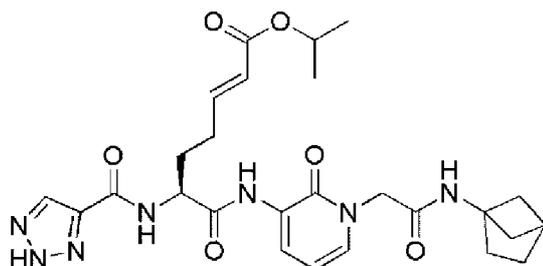
Синтез соединения III-157 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения

III-2, используя (бензоилметилден)трифенил-фосфоран вместо (карбометоксиметилден)трифенилфосфорана (в соответствии с синтезом ZED755) и 1-бицикло[1,1,1]пентиламин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 1-метил-1H-имидазол-2-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 39 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 557,4 [M+H]<sup>+</sup>

168. Получение соединения III-158



(S, E)-изопропил 7-(1-(2-(бицикло[2,1,1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 539,25

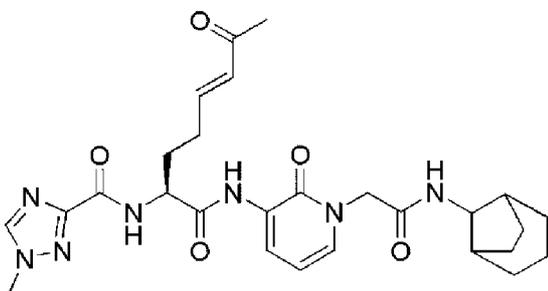
Молекулярная масса: 539,58

Синтез соединения III-158 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (изопропилоксикарбонил-метилден)трифенилфосфоран вместо (карбометоксиметилден)трифенил-фосфорана (в соответствии с синтезом ZED755) и бицикло[2,1,1]-гексан-1-амин вместо 2-адамантанамина на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 2H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 11 мг, 44% (последняя стадия)

ESI-MS: 540,4 [M+H]<sup>+</sup>

169. Получение соединения III-159



N-((2S, E)-1-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,7-диоксоокт-5-ен-2-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

Химическая формула: C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 537,27

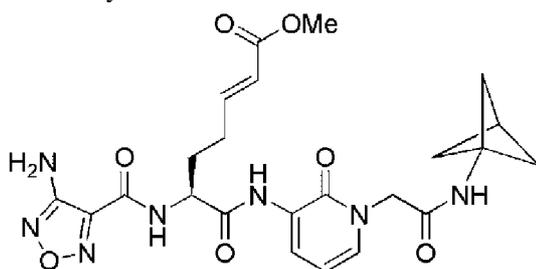
Молекулярная масса: 537,61

Синтез соединения III-159 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя (ацетилметил)трифенил-фосфоран вместо (карбометоксиметил)трифенилфосфорана (в соответствии с синтезом ZED755) и бицикло[3,2,1]октан-8-амин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[*b*]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 26 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 538,4 [M+H]<sup>+</sup>

170. Получение соединения III-160



(*S*, *E*)-метил 6-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 513,20

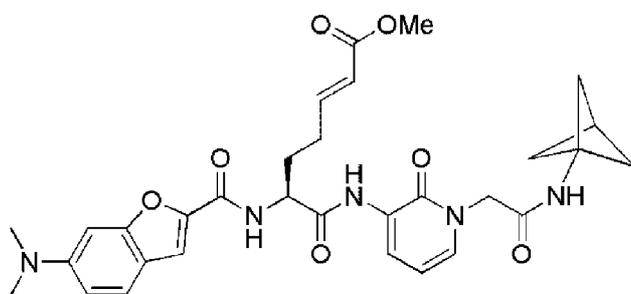
Молекулярная масса: 513,50

Синтез соединения III-160 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 1-бицикло[1,1,1]пентиламин на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[*b*]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии, затем удаляли защитную группу с помощью TFA.

Выход: 42 мг, 61% (последняя стадия)

ESI-MS: 514,4 [M+H]<sup>+</sup>

171. Получение соединения III-161



(*S*, *E*)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(6-(диметиламино)бензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{35}N_5O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 589,25

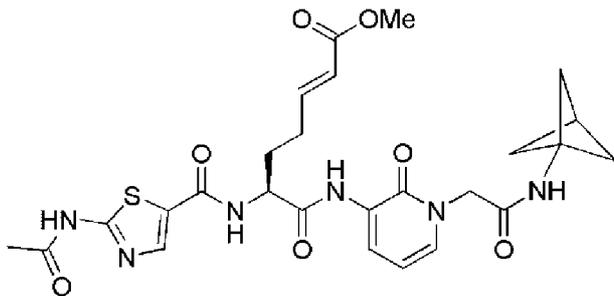
Молекулярная масса: 589,64

Синтез соединения III-161 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-160, используя 6-(диметиламино)бензофуран-2-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 24 мг, 58% (последняя стадия)

ESI-MS: 590,4  $[M+H]^+$

172. Получение соединения III-162



(S, E)-метил 6-(2-ацетамидотиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{26}H_{30}N_6O_7S$

Среднечисловая молекулярная масса: 570,19

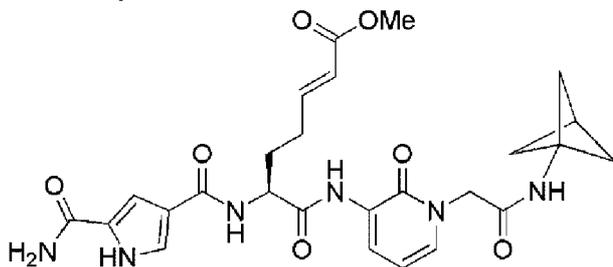
Молекулярная масса: 570,62

Синтез соединения III-162 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-160, используя 2-ацетиламино-5-тиазол-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 33 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 571,3  $[M+H]^+$

173. Получение соединения III-163



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-карбамоил-1Н-пиррол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{26}H_{30}N_6O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 538,22

Молекулярная масса: 538,55

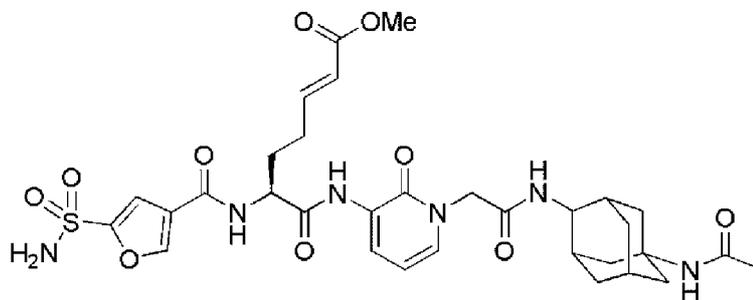
Синтез соединения III-163 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения

III-160, используя 5-карбамоил-1H-пиррол-3-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 41 мг, 62% (последняя стадия)

ESI-MS: 539,4 [M+H]<sup>+</sup>

174. Получение соединения III-164



(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(5-сульфамоилфуран-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S

Среднечисловая молекулярная масса: 700,25

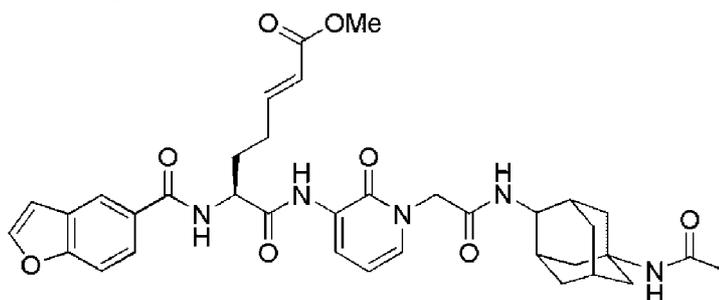
Молекулярная масса: 700,76

Синтез соединения III-164 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 1-ацетиламино-4-амино-адамантан на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 5-сульфамоилфуран-3-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]-фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 35 мг, 58% (последняя стадия)

ESI-MS: 701,4 [M+H]<sup>+</sup>

175. Получение соединения III-165



(S, E)-метил 6-(бензофуран-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 671,30

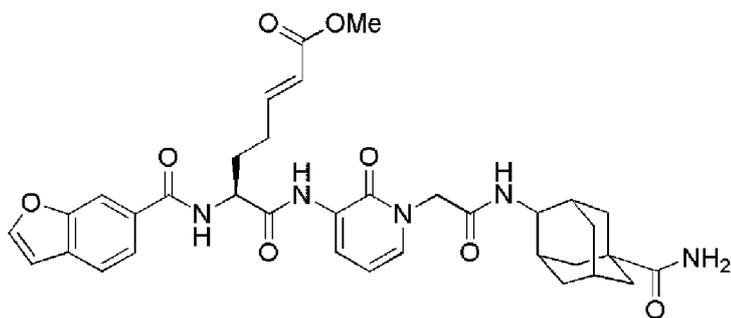
Молекулярная масса: 671,74

Синтез соединения III-165 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-164, используя бензофуран-5-карбоновую кислоту вместо 5-сульфамоилфуран-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 53 мг, 61% (последняя стадия)

ESI-MS: 672,5 [M+H]<sup>+</sup>

176. Получение соединения III-166



(S, E)-метил 6-(бензофуран-6-карбоксамидо)-7-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 657,28

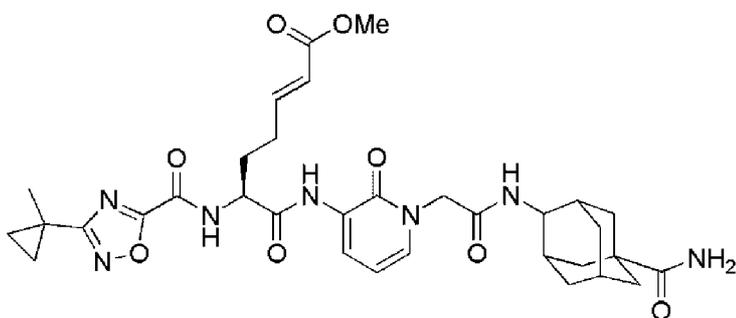
Молекулярная масса: 657,71

Синтез соединения III-166 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 4-аминоадамантан-1-карбоксамид на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и бензофуран-6-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 43 мг, 66% (последняя стадия)

ESI-MS: 658,4 [M+H]<sup>+</sup>

177. Получение соединения III-167



(S, E)-метил 7-(1-(2-(4-аминоадамантан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула: C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>

Среднечисловая молекулярная масса: 663,30

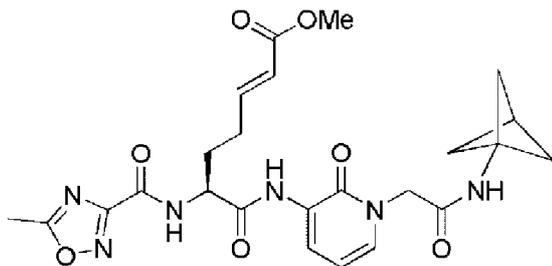
Молекулярная масса: 663,72

Синтез соединения III-167 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-166, используя 3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоновую кислоту вместо бензофуран-6-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 28 мг, 49% (последняя стадия)

ESI-MS: 664,5 [M+H]<sup>+</sup>

## 178. Получение соединения III-168



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{24}H_{28}N_6O_7$

Среднечисловая молекулярная масса: 512,20

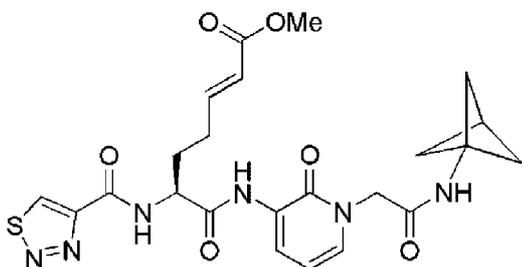
Молекулярная масса: 512,52

Синтез соединения III-168 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-160, используя 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 55 мг, 68% (последняя стадия)

ESI-MS: 513,4  $[M+H]^+$

## 179. Получение соединения III-169



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{23}H_{26}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 514,16

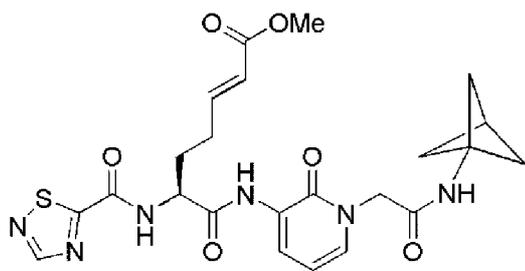
Молекулярная масса: 514,55

Синтез соединения III-169 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-160, используя 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 38 мг, 53% (последняя стадия)

ESI-MS: 515,3  $[M+H]^+$

## 180. Получение соединения III-170



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{23}H_{26}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 514,16

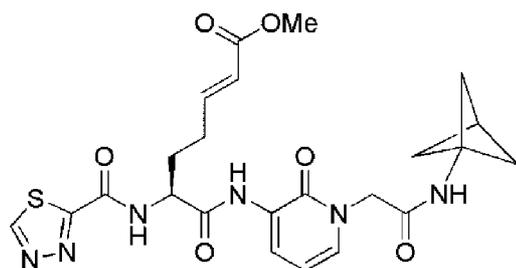
Молекулярная масса: 514,55

Синтез соединения III-170 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-160, используя 1,2,4-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 25 мг, 46% (последняя стадия)

ESI-MS: 515,3  $[M+H]^+$

181. Получение соединения III-171



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{23}H_{26}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 514,16

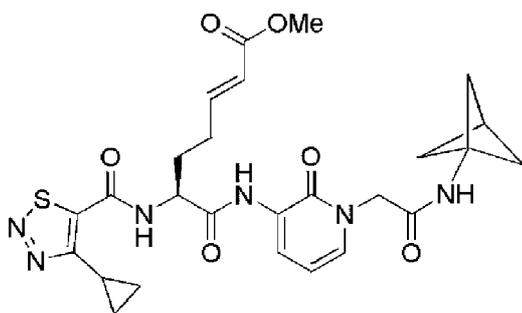
Молекулярная масса: 514,55

Синтез соединения III-171 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-160, используя 1,3,4-тиадиазол-2-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 36 мг, 57% (последняя стадия)

ESI-MS: 515,3  $[M+H]^+$

182. Получение соединения III-172



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-циклопропил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{26}H_{30}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 554,19

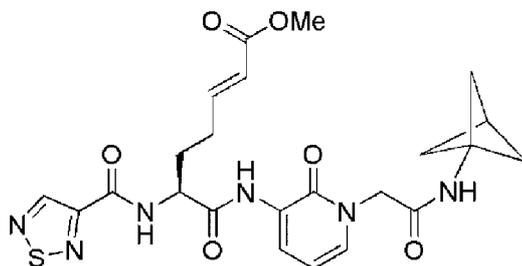
Молекулярная масса: 554,62

Синтез соединения III-172 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-160, используя 4-циклопропил-[1,2,3]-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 57 мг, 71% (последняя стадия)

ESI-MS: 555,3  $[M+H]^+$

183. Получение соединения III-173



(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{23}H_{26}N_6O_6S$

Среднечисловая молекулярная масса: 514,16

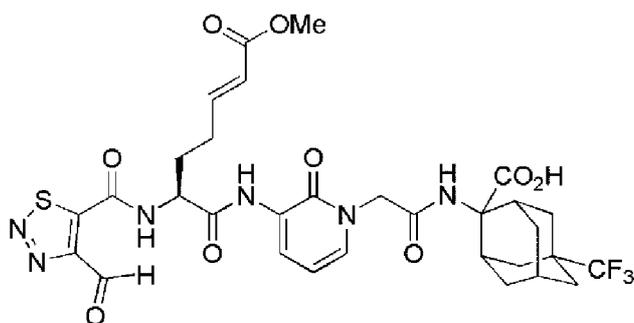
Молекулярная масса: 514,55

Синтез соединения III-173 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-160, используя 1,2,5-тиадиазол-3-карбоновую кислоту вместо 4-Вос-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 23 мг, 42% (последняя стадия)

ESI-MS: 515,3  $[M+H]^+$

184. Получение соединения III-174



(S, E)-метил 6-(4-формил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-карбоксу-2-амино-5-(трифторметил)адамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{31}H_{33}F_3N_6O_9S$

Среднечисловая молекулярная масса: 722,20

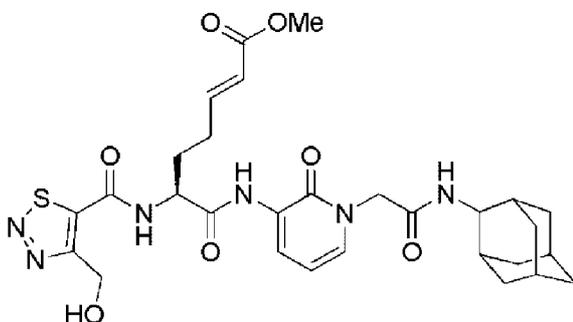
Молекулярная масса: 722,69

Синтез соединения III-174 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 1-ацетиламино-4-амино-адамантан на стадии 2 (в соответствии с синтезом ZED3905) и 4-(гидроксиметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту вместо 3-метилбензо[b]фуран-2-карбоновой кислоты на последней стадии.

Выход: 15 мг, 34% (последняя стадия)

ESI-MS: 723,4  $[M+H]^+$

185. Получение соединения III-175



(S, E)-метил 6-(4-(гидроксиметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

Химическая формула:  $C_{29}H_{36}N_6O_7S$

Среднечисловая молекулярная масса: 612,24

Молекулярная масса: 612,70

Синтез соединения III-175 проводили в соответствии со схемой синтеза соединения III-2, используя 4-((тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновую кислоту на последней стадии, затем удаляли тетрагидропиранильную (Thp) защитную группу с помощью TFA.

Выход: 23 мг, 42% (последняя стадия)

ESI-MS: 613,4  $[M+H]^+$

Примеры исследований биологической активности

### Пример В-1. Ингибирующее действие соединений по изобретению

#### Анализ на активность трансклутаминазы

Для определения активности ингибиторов в отношении тканевой трансклутаминазы измеряли включение дансилкадаверина в диметилказеин (Zedira product T036, Lorand et al., Anal Biochem, 1971, 44:221-31), используя рекомбинантную человеческую трансклутаминазу 2 (Zedira Product T022).

Тканевую трансклутаминазу разбавляют в буфере (50 мМ Трис-НСl, 7,5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 150 мМ NaCl, pH=7,4). Конечная концентрация TG2 для проведения анализа составляет 10 нМ.

Приготавливают исходный раствор 10 мМ ингибитора в DMSO, из которого приготавливают серию последовательных разведений 1:2 также в DMSO. Затем каждое из исходных разведений разбавляют в 1:50 раз буфером (50 мМ Трис-НСl, 7,5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 150 мМ NaCl, pH=7,4) с получением конечных используемых при исследовании разведений, содержащих 2% (по объему) DMSO.

В лунки 96-луночного планшета добавляют по 15 мкл используемого в исследовании разведения ингибитора. В качестве контроля, в каждую лунку добавляют 15 мкл 2% (по объему) раствора DMSO, приготовленного с использованием упомянутого выше буфера.

Непосредственно перед началом проведения анализа, к 11,4 мл буфера для анализа добавляют 600 мкл используемого в исследовании раствора трансклутаминазы (50 мМ Трис-НСl, 10 мМ CaCl<sub>2</sub>, 10 мМ глутатион, 2,5% глицерин, 16,7 мкМ дансилкадаверин, 4 мкМ N, N-диметилказеин, 200 мМ NaCl, pH=8,0). 285 мкл этой реакционной смеси добавляют в лунку, содержащую ингибитор.

Измеряют увеличение флуоресценции, используя  $\lambda_{ex}=330$  нм and  $\lambda_{em}=500$  нм, при 37°C в течение 30 минут. Для определения величины IC<sub>50</sub> рассчитывают угол наклона на кривой увеличения флуоресценции в диапазоне между 20 и 30 минутами (концентрацию ингибитора, при которой блокируется 50% исходной активности).

Анализ ферментативной активности проводят путем расчета угла наклона кривой увеличения интенсивности флуоресценции. Величины IC<sub>50</sub> рассчитывают путем построения графика зависимости ферментативной активности (в процентах от контроля, содержащего 2% DMSO вместо ингибитора) от концентрации ингибитора. IC<sub>50</sub> определяют как концентрацию ингибитора, блокирующую 50% исходной активности фермента.

Ингибирующая активность соединений по изобретению в отношении тканевой трансклутаминазы (TG2) представлена в таблице 1 ниже, используя величины IC<sub>50</sub>.

Таблица 1. Эффективность обратимых ингибиторов TG2

A: IC<sub>50</sub><25 нМ, B: 25 нМ < IC<sub>50</sub><250 нМ, C: 250 нМ ≤ IC<sub>50</sub><1500 нМ,

D: 1500 нМ ≤ IC<sub>50</sub><10000 нМ

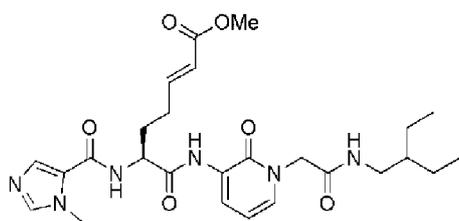
Соединение	IC <sub>50</sub> TG2 [нМ]	Соединение	IC <sub>50</sub> TG2 [нМ]
III-1	A	III-89	A

III-2	A	III-90	A
III-3	A	III-91	A
III-4	A	III-92	A
III-5	A	III-93	A
III-6	A	III-94	A
III-7	A	III-95	A
III-8	A	III-96	A
III-9	A	III-97	A
III-10	A	III-98	A
III-11	B	III-99	B
III-12	A	III-100	B
III-13	A	III-101	B
III-14	A	III-102	B
III-15	A	III-103	B
III-16	A	III-104	B
III-17	A	III-105	B
III-18	A	III-106	B
III-19	A	III-107	B
III-20	A	III-108	A
III-21	A	III-109	A
III-22	A	III-110	A
III-23	B	III-111	A
III-24	B	III-112	A
III-25	B	III-113	A
III-26	B	III-114	A
III-27	B	III-115	A
III-28	C	III-116	A
III-29	B	III-117	A
III-30	B	III-118	A
III-31	B	III-119	A
III-32	B	III-120	A
III-33	A	III-121	A
III-34	A	III-122	B
III-35	A	III-123	A

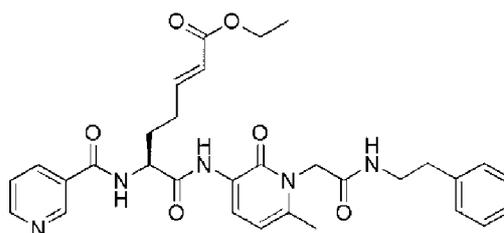
III-36	B	III-124	A
III-37	B	III-125	A
III-38	B	III-126	A
III-39	A	III-127	A
III-40	A	III-128	A
III-41	A	III-129	B
III-42	A	III-130	B
III-43	B	III-131	C
III-44	B	III-132	C
III-45	B	III-133	C
III-46	A	III-134	B
III-47	C	III-135	B
III-48	B	III-136	C
III-49	B	III-137	C
III-50	B	III-138	C
III-51	A	III-139	C
III-52	A	III-140	B
III-53	A	III-141	C
III-54	B	III-142	B
III-55	B	III-143	C
III-56	B	III-144	C
III-57	B	III-145	B
III-58	A	III-146	C
III-59	A	III-147	B
III-60	A	III-148	B
III-61	B	III-149	C
III-62	A	III-150	B
III-63	A	III-151	C
III-64	A	III-152	B
III-65	A	III-153	B
III-66	B	III-154	C
III-67	A	III-155	B
III-68	A	III-156	C
III-69	A	III-157	C

III-70	A	III-158	C
III-71	B	III-159	C
III-72	B	III-160	C
III-73	A	III-161	C
III-74	A	III-162	C
III-75	B	III-163	C
III-76	B	III-164	C
III-77	B	III-165	B
III-78	C	III-166	B
III-79	C	III-167	C
III-80	C	III-168	C
III-81	C	III-169	B
III-82	C	III-170	B
III-83	A	III-171	B
III-84	A	III-172	B
III-85	A	III-173	B
III-86	A	III-174	C
III-87	B	III-175	C
III-88	A	Ref. 2	B
		Ref. 3	D
		Ref. 5	C

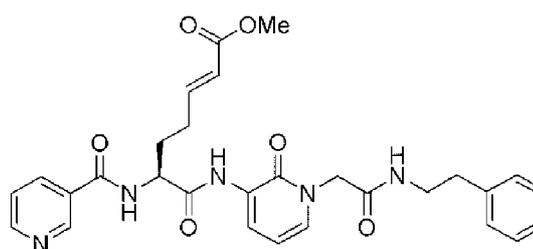
Ref. 2 (ZED1227)



Ref. 3 (A8, ZED1047)



Ref. 5



Пример В-2. Значения log D для соединений по изобретению

Для группирования соединений по изобретению по их липофильности, определяли значения Log D (коэффициента распределения) общепринятым методом встряхиваемой колбы, измеряя распределение соединения между октанолом и забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS, pH 7,4) методом HPLC.

Величина Log D зависит от pH и является "прогностическим" показателем для свойств in-vivo. Величина Log D позволяет оценить комбинацию липофильных свойств (присущего структуре молекулы свойства, logP) и способности к ионизации (pKa).

Соединения с умеренной липофильностью (значения Log D от 0 до 3) обычно являются более предпочтительными для перорального всасывания, соблюдающими баланс между растворимостью и проницаемостью. Однако, в случае высоколипофильных соединений, улучшение их пероральной биодоступности может быть достигнуто за счет создания более сложных их лекарственных форм.

Таблица 2. Величины log D для обратимых ингибиторов TG2

A:  $\log D < 1$ , B:  $1 \leq \log D < 3$ , C:  $3 \leq \log D < 5$

Соединение	Log D	Соединение	Log D
III-1	B	III-89	C
III-2	C	III-90	B
III-3	C	III-91	C
III-4	C	III-92	C
III-5	C	III-93	B
III-6	C	III-94	C
III-7	C	III-95	C
III-8	C	III-96	A
III-9	C	III-97	C
III-10	C	III-98	B
III-11	C	III-99	C
III-12	C	III-100	B
III-13	C	III-101	B
III-14	C	III-102	B
III-15	C	III-103	B
III-16	C	III-104	B
III-17	C	III-105	B
III-18	C	III-106	C
III-19	C	III-107	C
III-20	C	III-108	C
III-21	B	III-109	C

III-22	B	III-110	B
III-23	B	III-111	B
III-24	B	III-112	B
III-25	C	III-113	B
III-26	B	III-114	B
III-27	C	III-115	B
III-28	C	III-116	A
III-29	C	III-117	B
III-30	C	III-118	B
III-31	B	III-119	A
III-32	C	III-120	B
III-33	C	III-121	B
III-34	C	III-122	B
III-35	C	III-123	C
III-36	C	III-124	C
III-37	C	III-125	B
III-38	B	III-126	C
III-39	C	III-127	C
III-40	C	III-128	C
III-41	C	III-129	B
III-42	C	III-130	B
III-43	C	III-131	C
III-44	C	III-132	C
III-45	C	III-133	C
III-46	C	III-134	B
III-47	C	III-135	B
III-48	C	III-136	A
III-49	C	III-137	B
III-50	B	III-138	A
III-51	C	III-139	A
III-52	C	III-140	A
III-53	C	III-141	A
III-54	C	III-142	B
III-55	C	III-143	B

III-56	C	III-144	C
III-57	C	III-145	A
III-58	B	III-146	A
III-59	C	III-147	B
III-60	C	III-148	C
III-61	C	III-149	B
III-62	B	III-150	A
III-63	C	III-151	A
III-64	B	III-152	B
III-65	C	III-153	B
III-66	B	III-154	B
III-67	C	III-155	B
III-68	C	III-156	C
III-69	C	III-157	B
III-70	C	III-158	A
III-71	C	III-159	A
III-72	C	III-160	A
III-73	C	III-161	B
III-74	C	III-162	A
III-75	C	III-163	A
III-76	B	III-164	A
III-77	C	III-165	B
III-78	C	III-166	B
III-79	C	III-167	A
III-80	B	III-168	A
III-81	C	III-169	A
III-82	C	III-170	A
III-83	C	III-171	A
III-84	C	III-172	A
III-85	B	III-173	A
III-86	B	III-174	B
III-87	B	III-175	B
III-88	B	Ref. 2	B
		Ref. 3	B

		Ref. 5	B
--	--	--------	---

Пример В-3. Анализ на проницаемость соединений по изобретению в клетках линии Caco-2

Коэффициенты проницаемости (значения  $P_{app}$ ) получали в результате исследований преодоления барьера в клетках линии Caco-2, позволяющих предсказывать пероральную/кишечную биодоступность испытуемых соединений. Анализы проводили с использованием готовых к использованию наборов CacoReady™ фирмы ReadyCell в соответствии с протоколом фирм-производителей.

Считается, что соединения со значениями  $P_{app}$  выше  $1 \times 10^{-6}$  см/с следует классифицировать как способные проникать в клетки, тогда как соединения со значениями  $P_{app}$  ниже  $1 \times 10^{-6}$  см/с следует классифицировать как неспособные проникать в клетки.

Таблица 3. Анализ на проницаемость обратимых ингибиторов TG2 в клетки линии Caco2

A:  $P_{app} < 1 \times 10^{-6}$  см/с, B:  $P_{app} \geq 1 \times 10^{-6}$  см/с  $\leq P_{app} < 10 \times 10^{-6}$  см/с

Соединение	$P_{app}$ [см/с] $\times 10^{-6}$	Соединение	$P_{app}$ [см/с] $\times 10^{-6}$
III-1	A	III-89	B
III-2	B	III-90	B
III-3	B	III-91	B
III-4	B	III-92	B
III-5	B	III-93	B
III-6	B	III-94	B
III-7	B	III-95	B
III-8	A	III-96	B
III-9	A	III-97	B
III-10	B	III-98	B
III-11	A	III-99	A
III-12	B	III-100	A
III-13	B	III-101	A
III-14	B	III-102	A
III-15	B	III-103	B
III-16	B	III-104	A
III-17	A	III-105	B
III-18	A	III-106	B
III-19	B	III-107	B
III-20	B	III-108	A

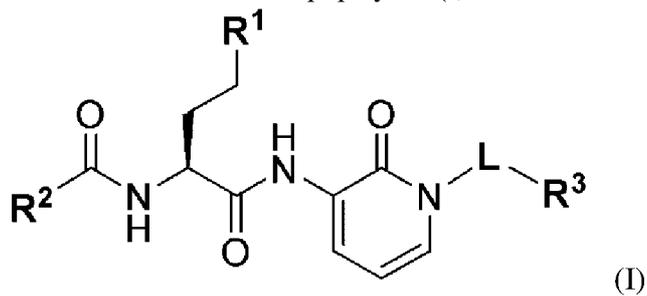
III-21	A	III-109	A
III-22	B	III-110	A
III-23	B	III-111	A
III-24	A	III-112	A
III-25	A	III-113	A
III-26	B	III-114	A
III-27	A	III-115	A
III-28	A	III-116	A
III-29	A	III-117	A
III-30	A	III-118	A
III-31	A	III-119	A
III-32	A	III-120	A
III-33	A	III-121	A
III-34	A	III-122	A
III-35	A	III-123	B
III-36	A	III-124	B
III-37	B	III-125	B
III-38	A	III-126	B
III-39	B	III-127	B
III-40	B	III-128	B
III-41	B	III-129	A
III-42	B	III-130	A
III-43	A	III-131	B
III-44	A	III-132	B
III-45	B	III-133	A
III-46	B	III-134	B
III-47	B	III-135	B
III-48	B	III-136	A
III-49	B	III-137	A
III-50	A	III-138	A
III-51	B	III-139	A
III-52	B	III-140	B
III-53	B	III-141	B
III-54	A	III-142	B

III-55	B	III-143	B
III-56	B	III-144	A
III-57	B	III-145	A
III-58	A	III-146	A
III-59	B	III-147	B
III-60	A	III-148	B
III-61	B	III-149	A
III-62	A	III-150	A
III-63	B	III-151	A
III-64	B	III-152	B
III-65	B	III-153	B
III-66	B	III-154	B
III-67	B	III-155	B
III-68	B	III-156	B
III-69	B	III-157	A
III-70	B	III-158	A
III-71	B	III-159	A
III-72	B	III-160	A
III-73	B	III-161	A
III-74	B	III-162	A
III-75	B	III-163	A
III-76	A	III-164	A
III-77	B	III-165	A
III-78	A	III-166	A
III-79	B	III-167	A
III-80	A	III-168	A
III-81	B	III-169	A
III-82	B	III-170	A
III-83	A	III-171	A
III-84	A	III-172	A
III-85	A	III-173	A
III-86	A	III-174	A
III-87	A	III-175	A
III-88	A	Ref. 2	A

		Ref. 3	A
		Ref. 5	A

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I):



где

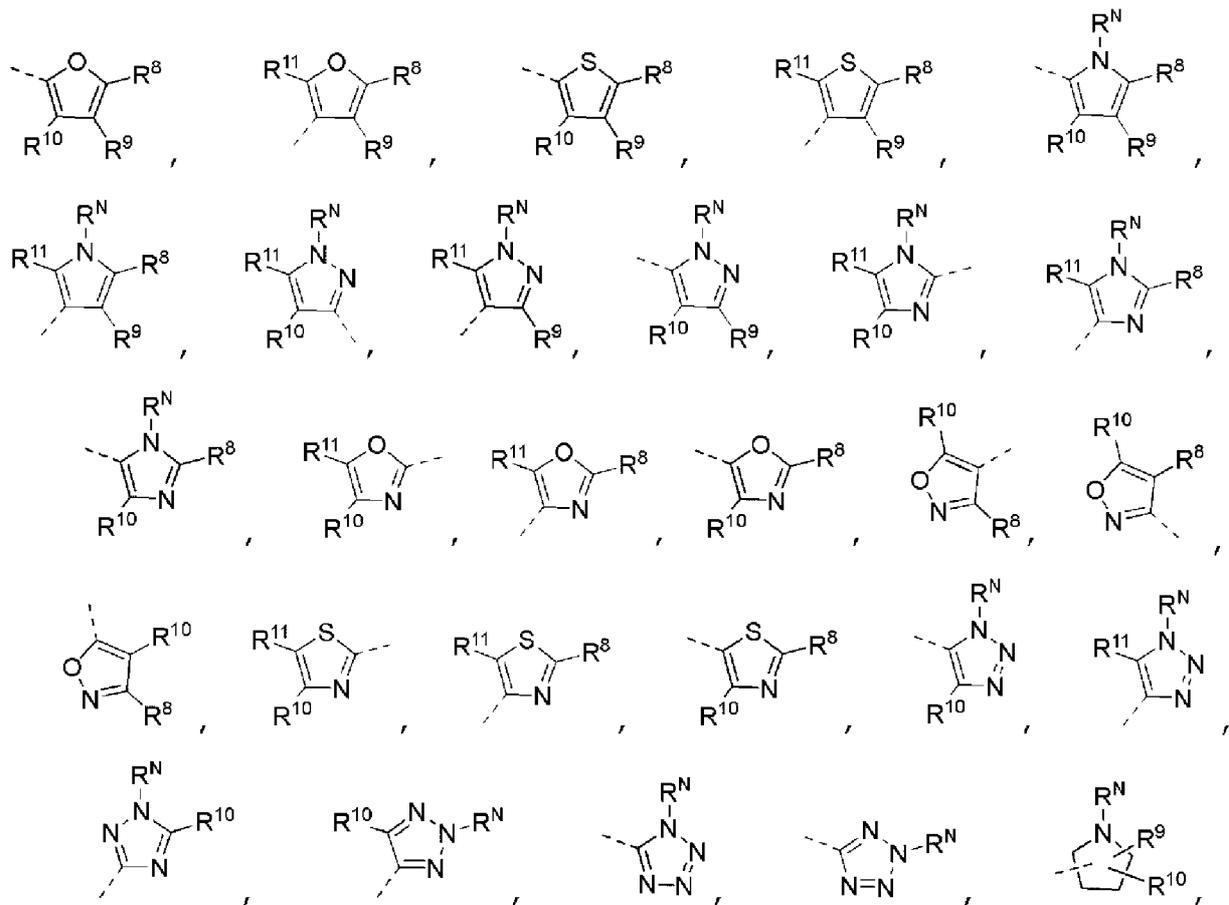
L представляет собой  $-L^1-$  или  $-L^1-L^2-$ , и предпочтительно,  $-L^1-L^2-$ ;

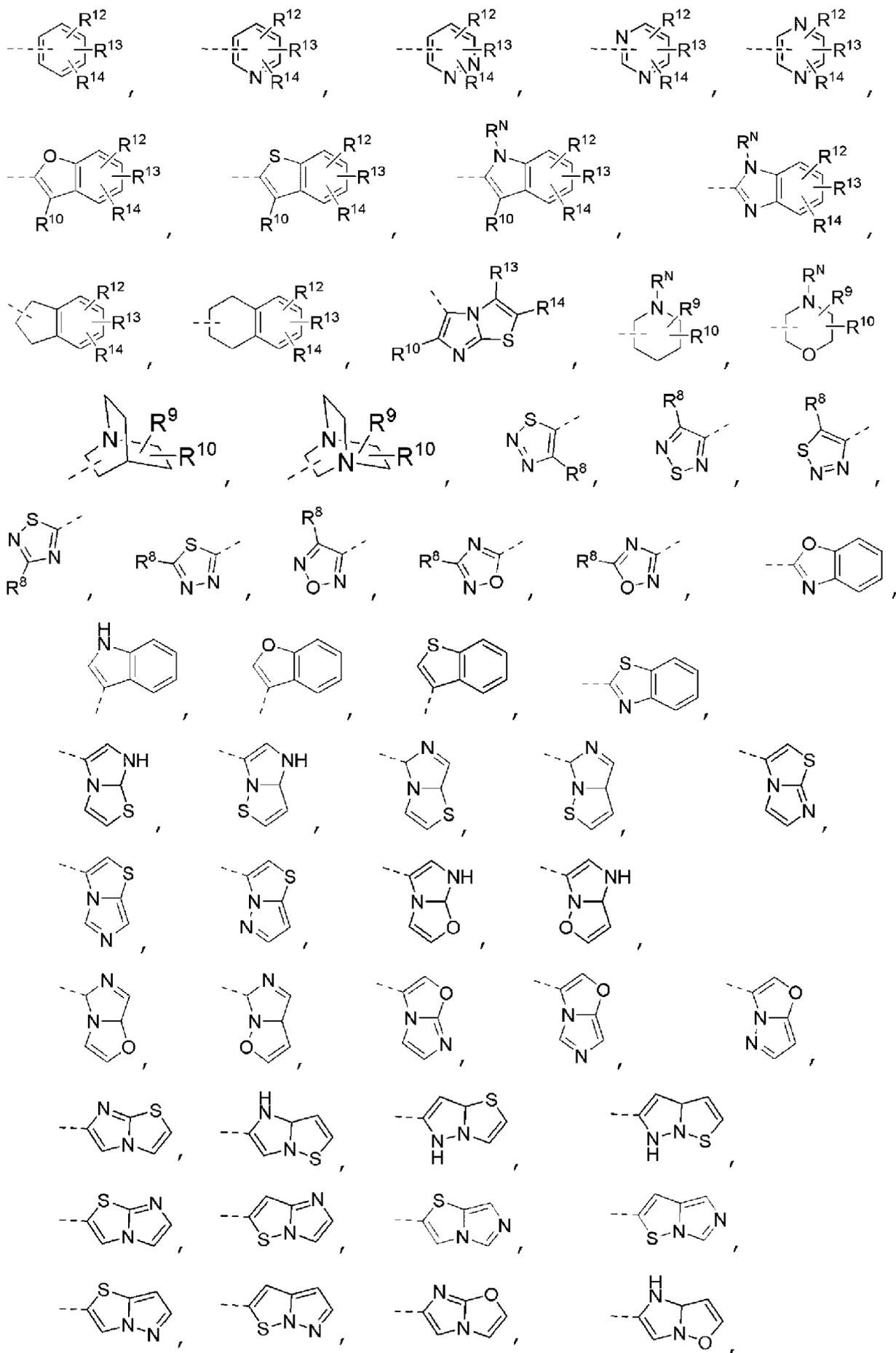
$L^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ;

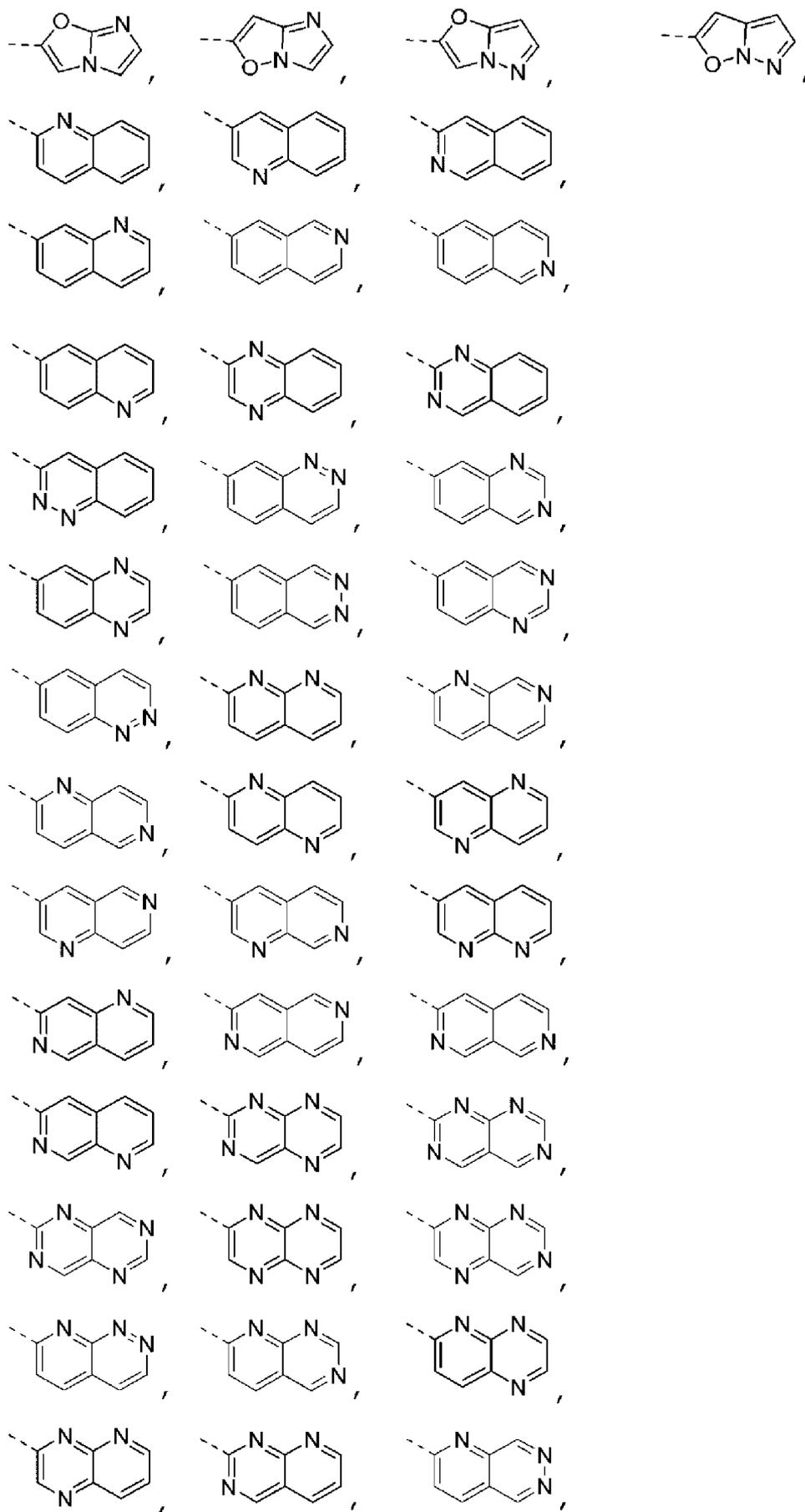
$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-\text{NR}^{\text{N}1}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

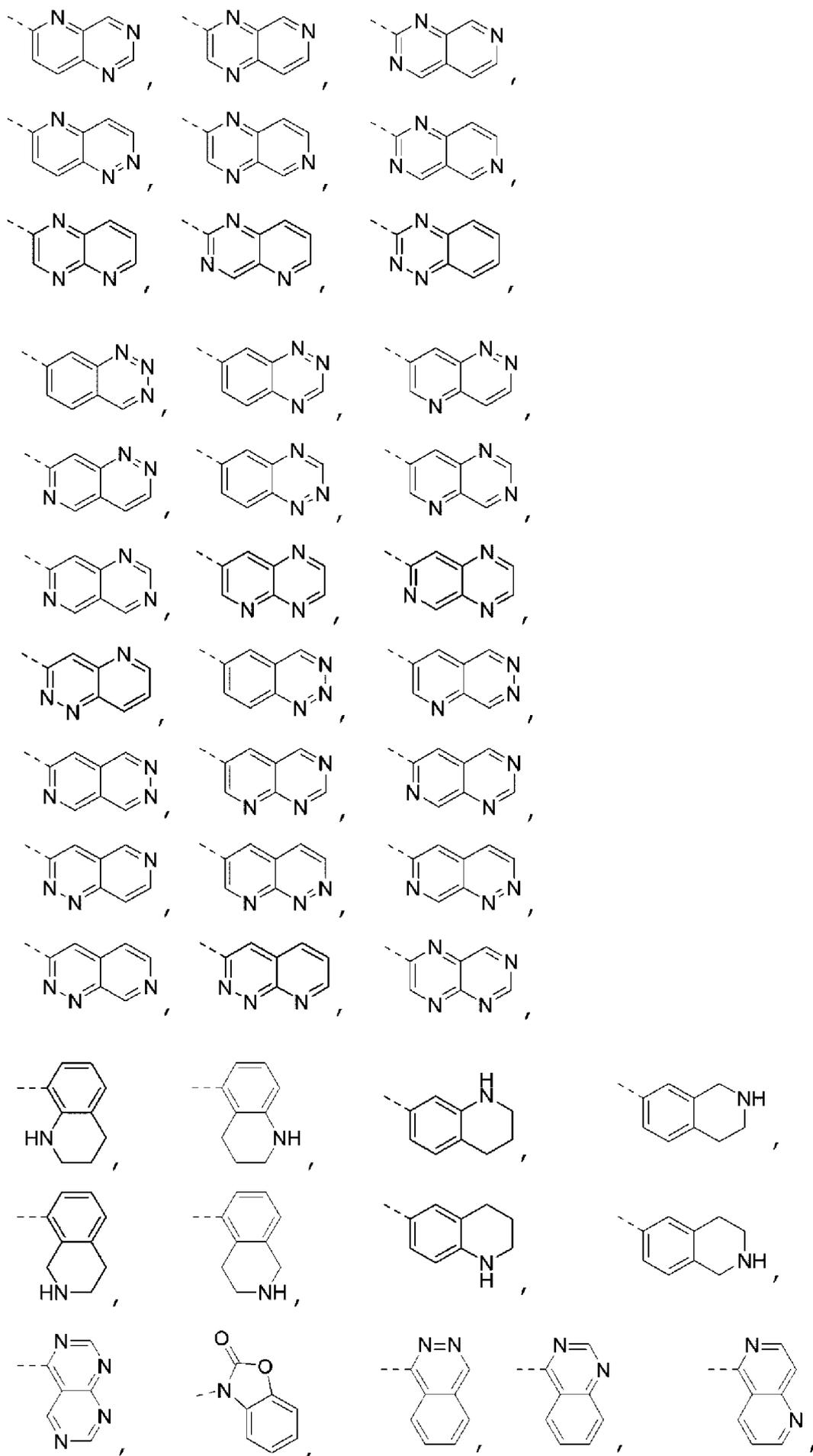
$R^1$  представляет собой ИЛИ ;

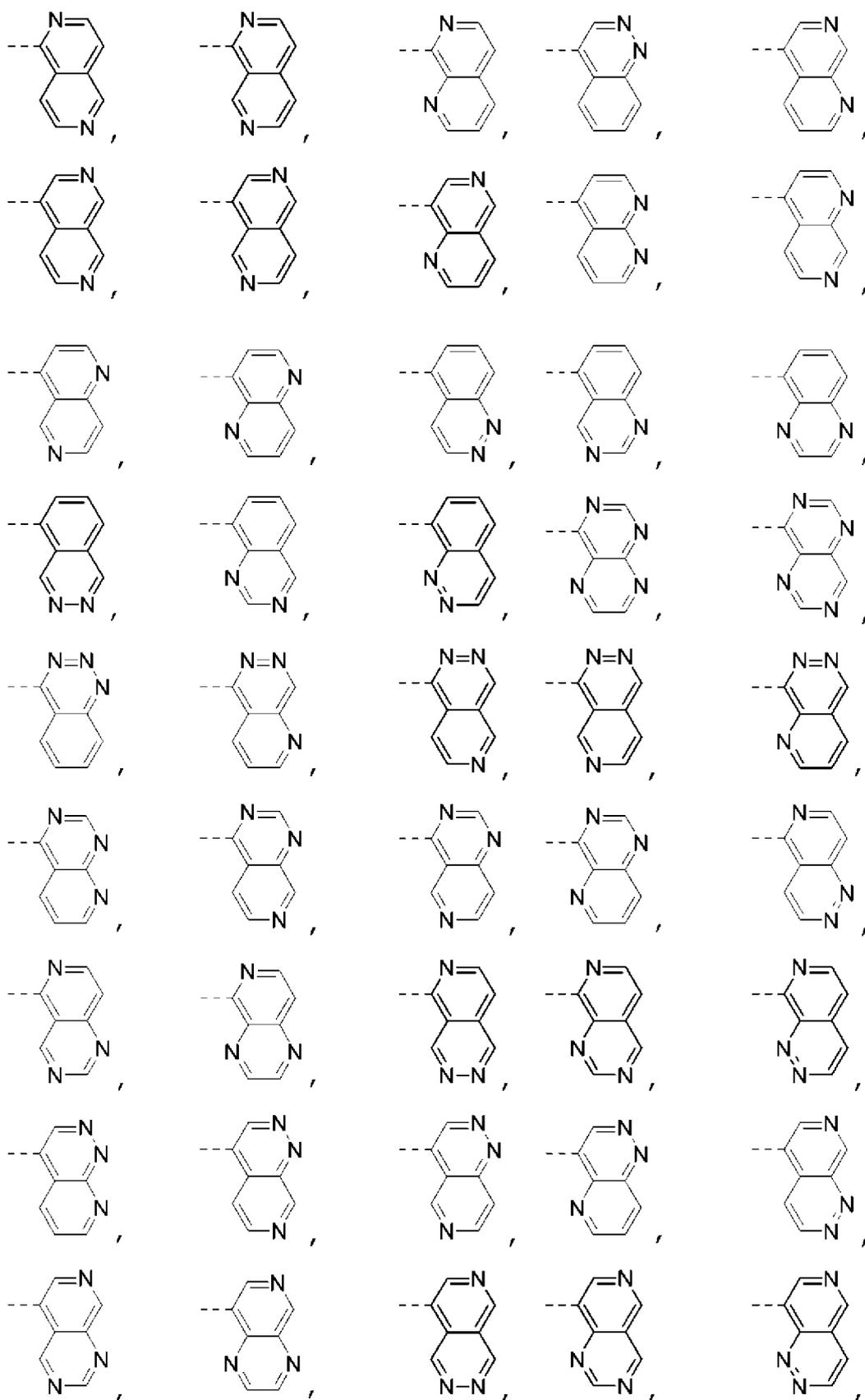
$R^2$  представляет собой

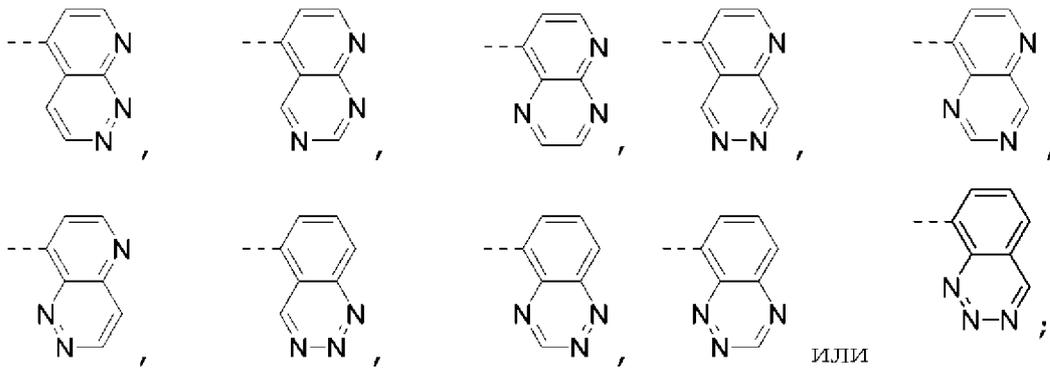












где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9 - R^{14}$ ,  $R^N$ , и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11} - R^{13}$ ;

$R^3$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоизотвистил, адамантил, диамантил, гексаметилентетраминил, и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более  $C=C$  двойную связь (связи) и/или замещены одним или более  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$ ;

каждый из  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COCH_2CH_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2C_2H_5$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CONHC_2H_5$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2CH_3$ ,  $-CH_2CO_2C_2H_5$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2CONHCH_3$ ,  $-CH_2CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CONHC_2H_5$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHCOC_2H_5$ ,  $-NHCOCF_3$ ,  $-NHCOCH_2CF_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-NHSO_2C_2H_5$ ,  $-NHSO_2CHF_2$ ,  $-NHSO_2CF_3$  или  $-NHSO_2CH_2CF_3$ ;

$R^4$  представляет собой  $-R^5$ ,  $-OR^5$  или  $-NR^6R^7$ ;

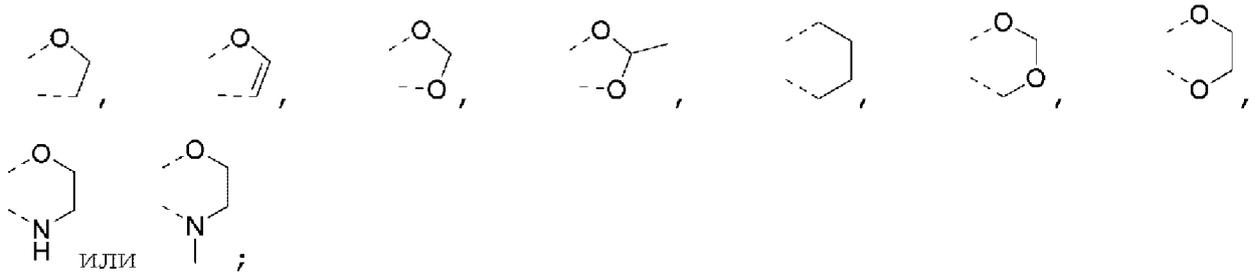
$R^5$  представляет собой  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH=CH(CH_3)$ ,  $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ ,  $-цикло-C_3H_5$ ,  $-цикло-C_4H_7$ ,  $-цикло-C_5H_9$ ,  $-цикло-C_6H_{11}$ ,  $-CH_2-цикло-C_3H_5$ ,  $-CH_2-цикло-C_4H_7$ ,  $-CH_2-цикло-C_5H_9$ ,  $-CH_2-цикло-C_6H_{11}$ ,  $-Ph$ ,  $-CH_2-Ph$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  или  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH=CH(CH_3)$ ,  $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ ,  $-цикло-C_3H_5$ ,  $-цикло-C_4H_7$ ,  $-цикло-C_5H_9$ ,  $-цикло-C_6H_{11}$ ,  $-CH_2-цикло-C_3H_5$ ,  $-CH_2-цикло-C_4H_7$ ,  $-CH_2-цикло-C_5H_9$ ,  $-CH_2-цикло-C_6H_{11}$ ,  $-Ph$ ,  $-CH_2-Ph$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$  или  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,

или  $-NR^6R^7$  представляет собой ;

каждый из  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_4H_9$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-$



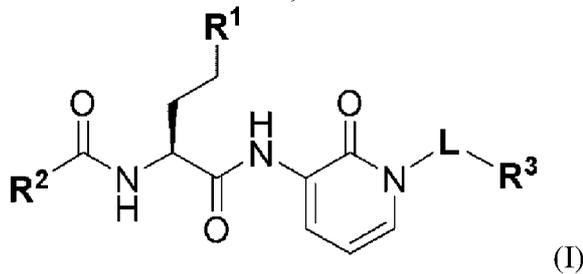


$R^N$  представляет собой  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_4H_9$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)-C_2H_5$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-цикло-C_3H_5$ ,  $-цикло-C_4H_7$ ,  $-цикло-C_5H_9$ ,  $-CH_2-цикло-C_3H_5$ ,  $-CH_2-цикло-C_4H_7$ ,  $-CH_2-цикло-C_5H_9$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ ,  $-CH_2-CH_2F$ ,  $-CH_2-CHF_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_2Cl$ ,  $-CH_2-CH_2Br$ ,  $-CH_2-CH_2I$ ,  $-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-CH_2-C\equiv CH$ ,  $-CHO$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COC_2H_5$ ,  $-COC_3H_7$ ,  $-COCH(CH_3)_2$ ,  $-COC(CH_3)_3$ ,  $-CO-цикло-C_3H_5$ ,  $-CO-цикло-C_4H_7$ ,  $-CO-цикло-C_5H_9$ ,  $-COOCH_3$ ,  $-COOC_2H_5$ ,  $-COOC_3H_7$ ,  $-COOCH(CH_3)_2$ ,  $-COOC(CH_3)_3$ ,  $-COOCH_2Ph$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2C_2H_5$ ,  $-SO_2C_3H_7$ ,  $-SO_2CH(CH_3)_2$ ,  $-SO_2-цикло-C_3H_5$ , или  $-SO_2C(CH_3)_3$ ;

$R^{N1}$  представляет собой  $-H$ ,  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ ;

или его диастереомер, энантиомер, смеси диастереомеров, смеси энантиомеров, рацемат, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу (I):

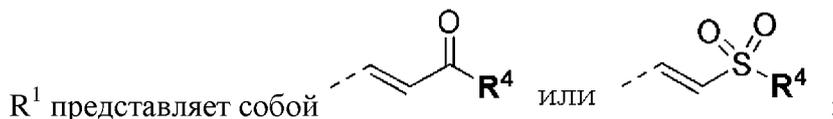


где

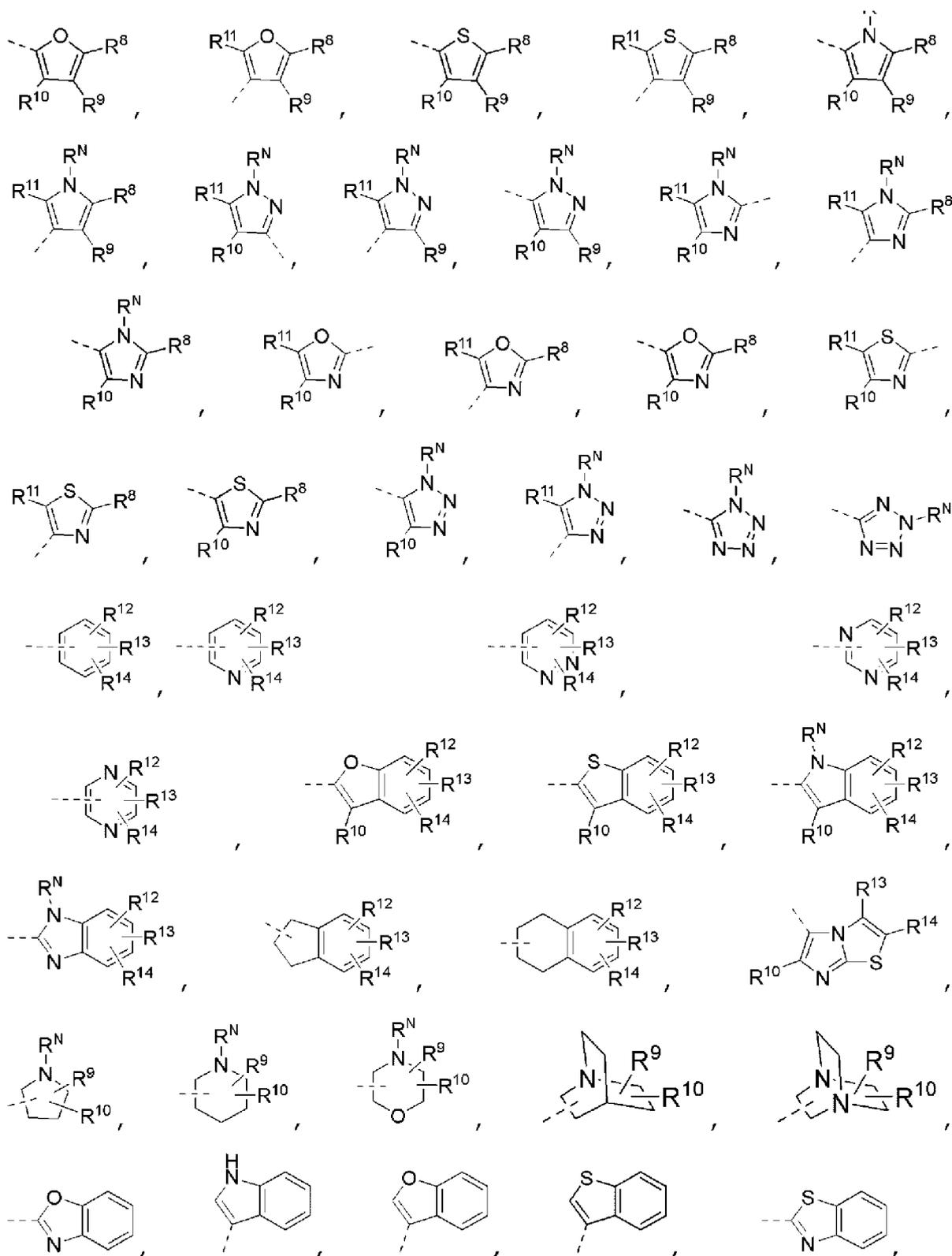
$L$  представляет собой  $-L^1-$  или  $-L^1-L^2-$ , и, предпочтительно,  $-L^1-L^2-$ ;

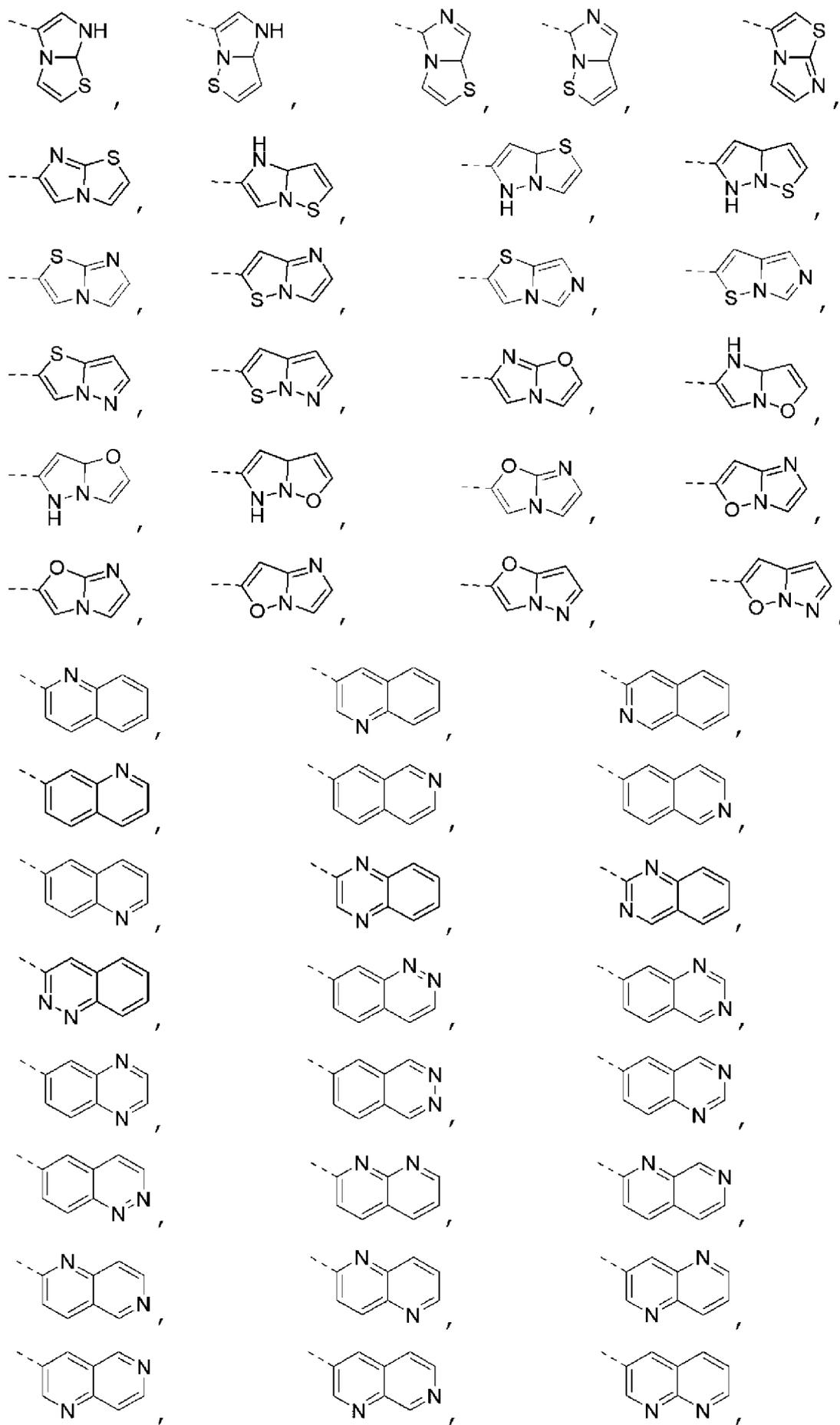
$L^1$  представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CO-$  или  $-CH_2CH_2CO-$ ;

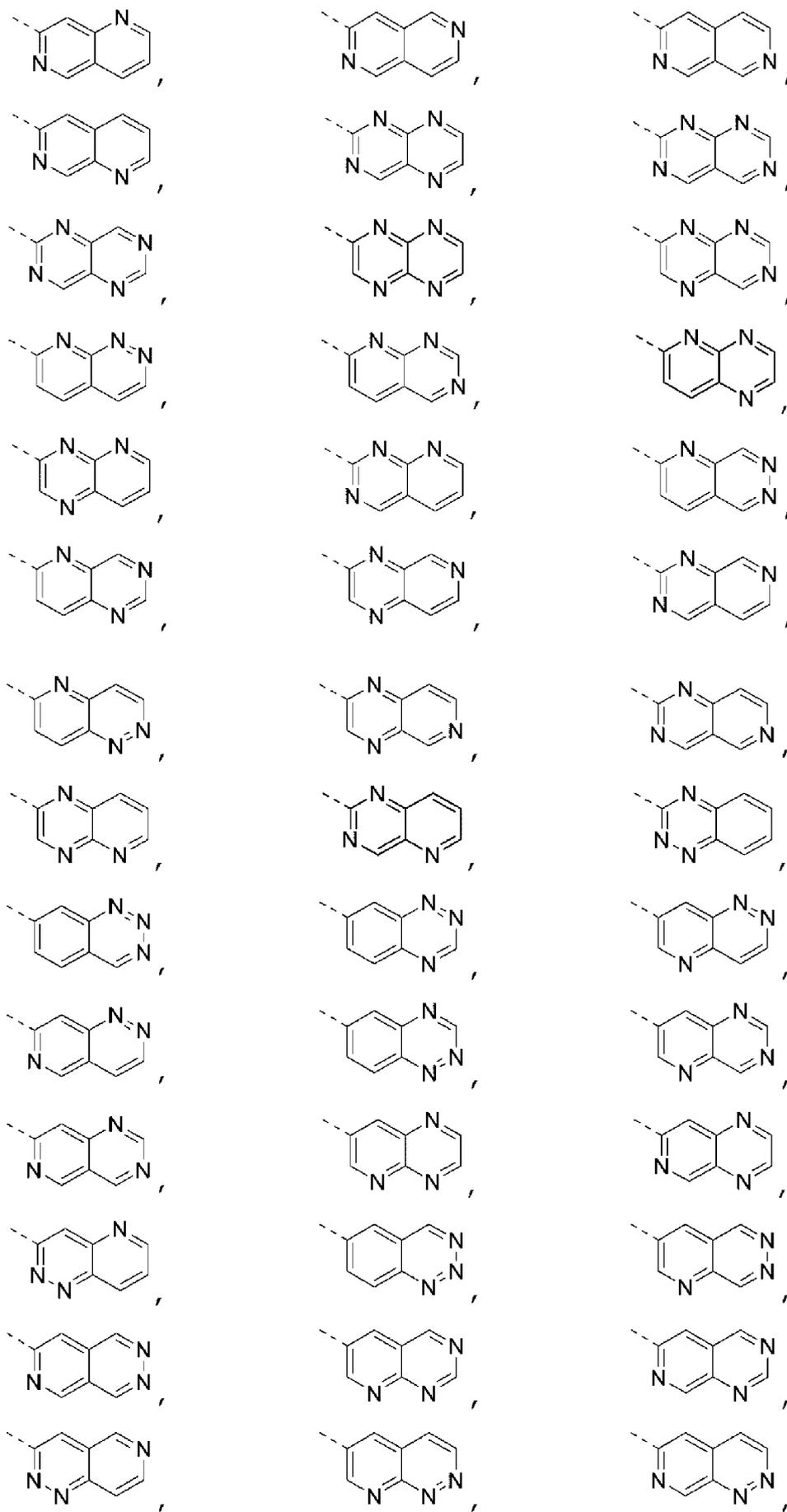
$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-NR^{N1}-$ ,  $-NR^{N1}CH_2-$ ,  $-NR^{N1}CH_2CH_2-$  или  $-NR^{N1}CH(CH_3)-$ ;

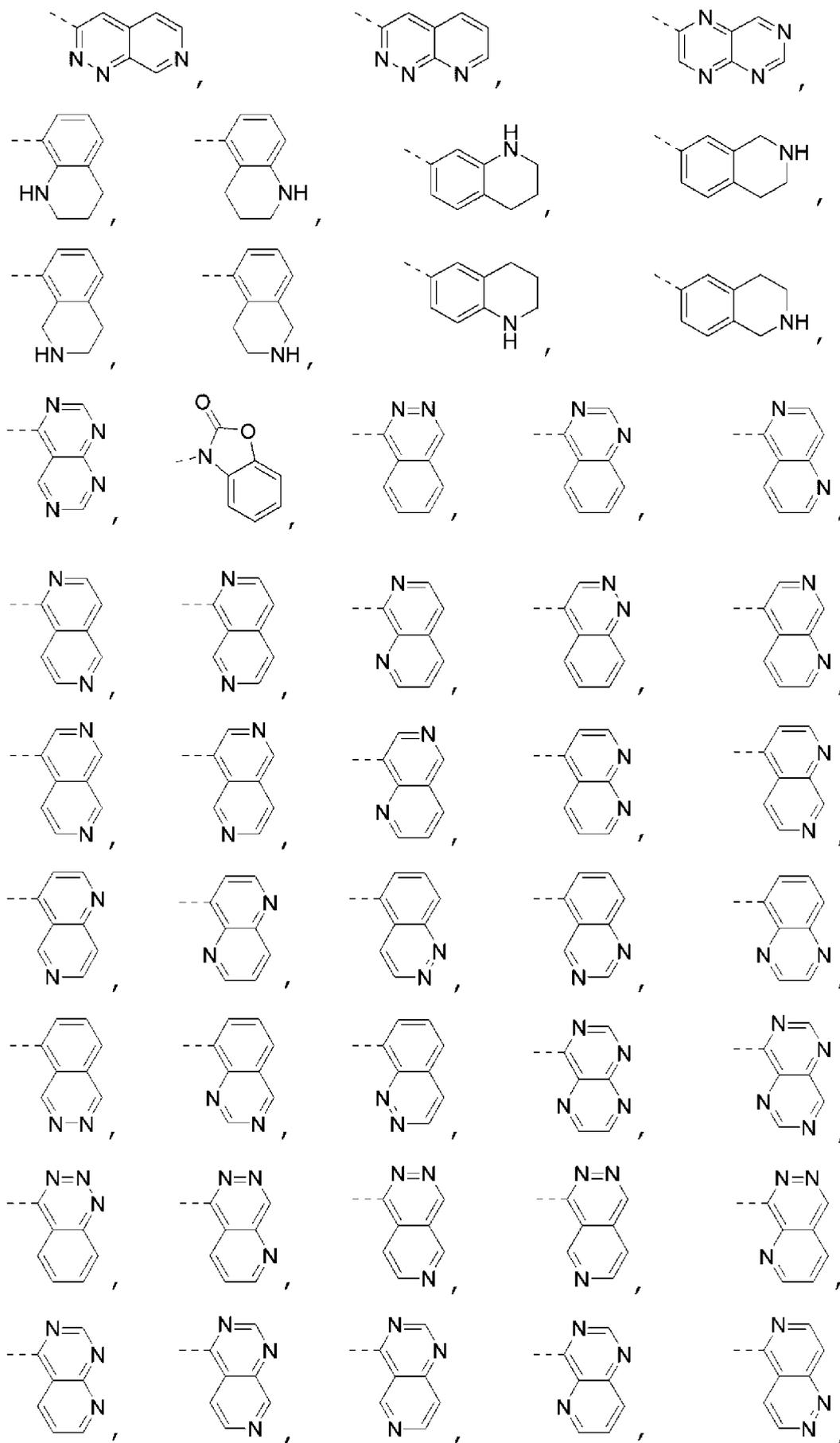


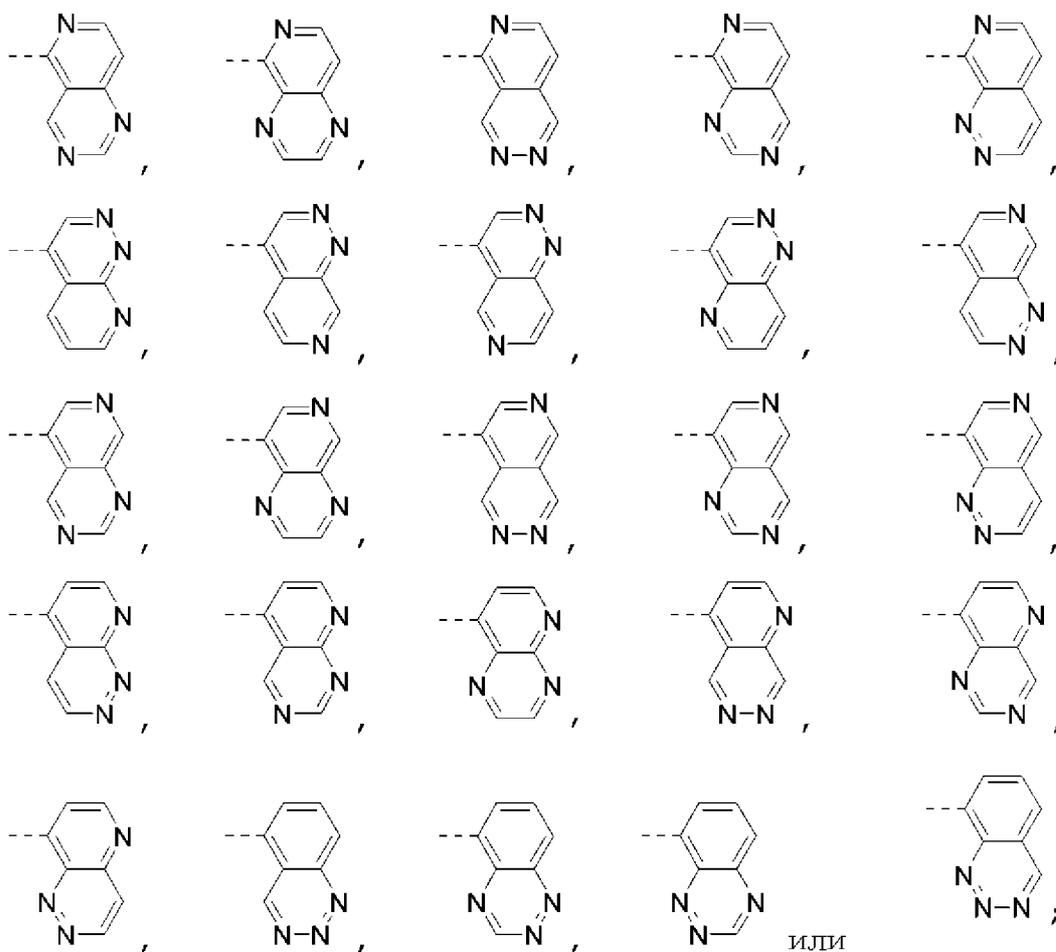
$R^2$  представляет собой











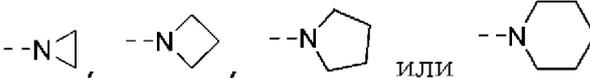
$R^3$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[3.3.3]ундецил, 4-гомоизотвистил, адамантил, диамантил или гексаметилентетраминил, и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более  $C=C$  двойную связь (связи) и/или необязательно замещены одним или более  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$ ;

каждый из  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COCH_2CH_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2C_2H_5$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CONHC_2H_5$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2CH_3$ ,  $-CH_2CO_2C_2H_5$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2CONHCH_3$ ,  $-CH_2CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CONHC_2H_5$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHCOC_2H_5$ ,  $-NHCOCF_3$ ,  $-NHCOCH_2CF_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-NHSO_2C_2H_5$ ,  $-NHSO_2CHF_2$ ,  $-NHSO_2CF_3$  или  $-NHSO_2CH_2CF_3$ ;

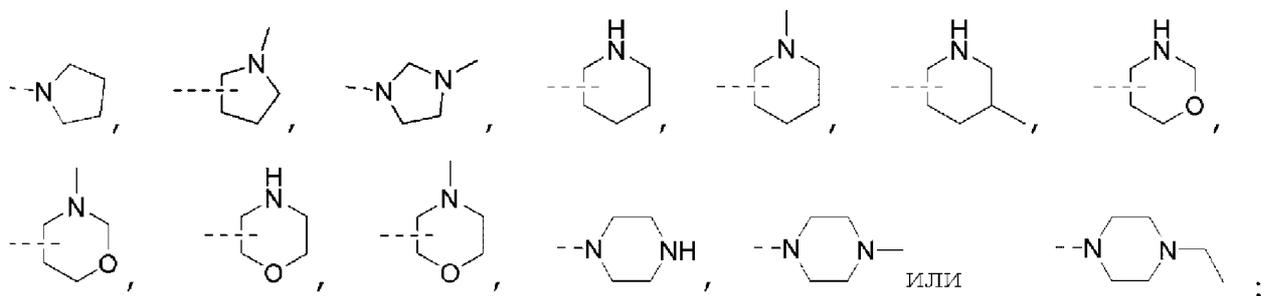
$R^4$  представляет собой  $-R^5$ ,  $-OR^5$  или  $-NR^6R^7$ ;

$R^5$  представляет собой  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH=CH(CH_3)$ ,  $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ ,  $-цикло-C_3H_5$ ,  $-цикло-C_4H_7$ ,  $-цикло-C_5H_9$ ,  $-цикло-C_6H_{11}$ ,  $-CH_2-цикло-C_3H_5$ ,  $-CH_2-цикло-C_4H_7$ ,  $-CH_2-цикло-C_5H_9$ ,  $-CH_2-цикло-C_6H_{11}$ ,  $-CH_2-Ph$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  или  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ;

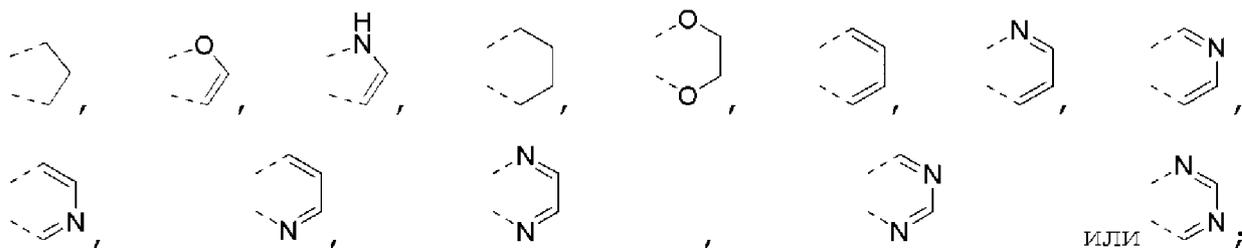
каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH=CH(CH_3)$ ,  $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ ,  $-цикло-C_3H_5$ ,  $-цикло-C_4H_7$ ,  $-цикло-C_5H_9$ ,  $-цикло-C_6H_{11}$ ,  $-CH_2-цикло-C_3H_5$ ,  $-CH_2-цикло-C_4H_7$ ,  $-CH_2-цикло-C_5H_9$ ,  $-CH_2-цикло-C_6H_{11}$ ,  $-Ph$ ,  $-CH_2-Ph$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$  или  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,

или  $-NR^6R^7$  представляет собой  ;

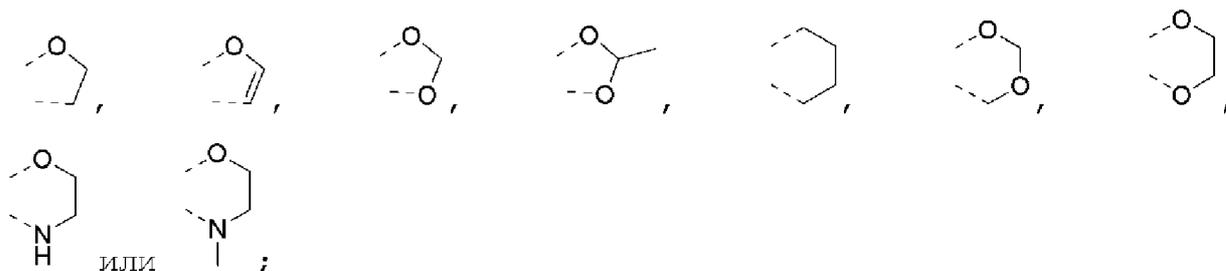
каждый из  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_4H_9$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)-C_2H_5$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-цикло-C_3H_5$ ,  $-CH_2-цикло-C_3H_5$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ ,  $-CH_2-CH_2F$ ,  $-CH_2-CHF_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_2Cl$ ,  $-CH_2-CH_2Br$ ,  $-CH_2-CH_2I$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$ ,  $-OC_3H_7$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OC(CH_3)_3$ ,  $-OC_4H_9$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OC_2F_5$ ,  $-OCH_2OCH_3$ ,  $-O-цикло-C_3H_5$ ,  $-OCH_2-цикло-C_3H_5$ ,  $-O-C_2H_4-цикло-C_3H_5$ ,  $-CHO$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COCF_3$ ,  $-COC_2H_5$ ,  $-COC_3H_7$ ,  $-COCH(CH_3)_2$ ,  $-COC(CH_3)_3$ ,  $-COOH$ ,  $-COOCH_3$ ,  $-COOC_2H_5$ ,  $-COOC_3H_7$ ,  $-COOCH(CH_3)_2$ ,  $-COOC(CH_3)_3$ ,  $-OOC-CH_3$ ,  $-OOC-CF_3$ ,  $-OOC-C_2H_5$ ,  $-OOC-C_3H_7$ ,  $-OOC-CH(CH_3)_2$ ,  $-OOC-C(CH_3)_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHC_2H_5$ ,  $-NHC_3H_7$ ,  $-NHCH(CH_3)_2$ ,  $-NHC(CH_3)_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-N(C_3H_7)_2$ ,  $-N[CH(CH_3)_2]_2$ ,  $-N[C(CH_3)_3]_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHCOCF_3$ ,  $-NHCOC_2H_5$ ,  $-NHCOC_3H_7$ ,  $-NHCOCH(CH_3)_2$ ,  $-NHCOC(CH_3)_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CONHC_2H_5$ ,  $-CONHC_3H_7$ ,  $-CONHCH(CH_3)_2$ ,  $-CONH-C(CH_3)_3$ ,  $-CONH-цикло-C_3H_5$ ,  $-CONHC(CH_3)_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CON(C_2H_5)_2$ ,  $-CON(C_3H_7)_2$ ,  $-CON[CH(CH_3)_2]_2$ ,  $-CON[C(CH_3)_3]_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHCH_3$ ,  $-SO_2NHC_2H_5$ ,  $-SO_2NHC_3H_7$ ,  $-SO_2NHCH(CH_3)_2$ ,  $-SO_2NH-цикло-C_3H_5$ ,  $-SO_2NHC(CH_3)_3$ ,  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-SO_2N(C_2H_5)_2$ ,  $-SO_2N(C_3H_7)_2$ ,  $-SO_2N[CH(CH_3)_2]_2$ ,  $-SO_2N[C(CH_3)_3]_2$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-NHSO_2CF_3$ ,  $-NHSO_2C_2H_5$ ,  $-NHSO_2C_3H_7$ ,  $-NHSO_2CH(CH_3)_2$ ,  $-NHSO_2C(CH_3)_3$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ,  $-CH_2-C\equiv CH$ ,  $-Ph$ ,  $-O-Ph$ ,  $-O-CH_2-Ph$ ,



или  $R^8$  и  $R^9$  или  $R^9$  и  $R^{10}$  могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:



или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  или  $R^{13}$  и  $R^{14}$  могут образовывать одно из следующих пятичленных или шестичленных колец:

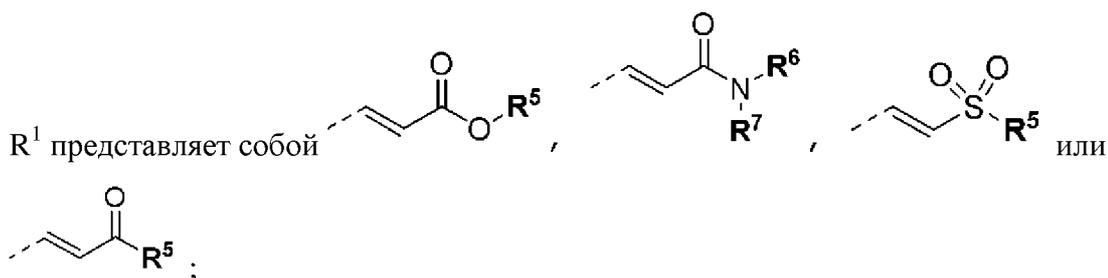


$R^N$  представляет собой -H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$ ,  $-\text{цикло-}\text{C}_4\text{H}_7$ ,  $-\text{цикло-}\text{C}_5\text{H}_9$ ,  $-\text{CH}_2-\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $-\text{CH}_2\text{I}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{COC}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{COOC}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  или  $-\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;

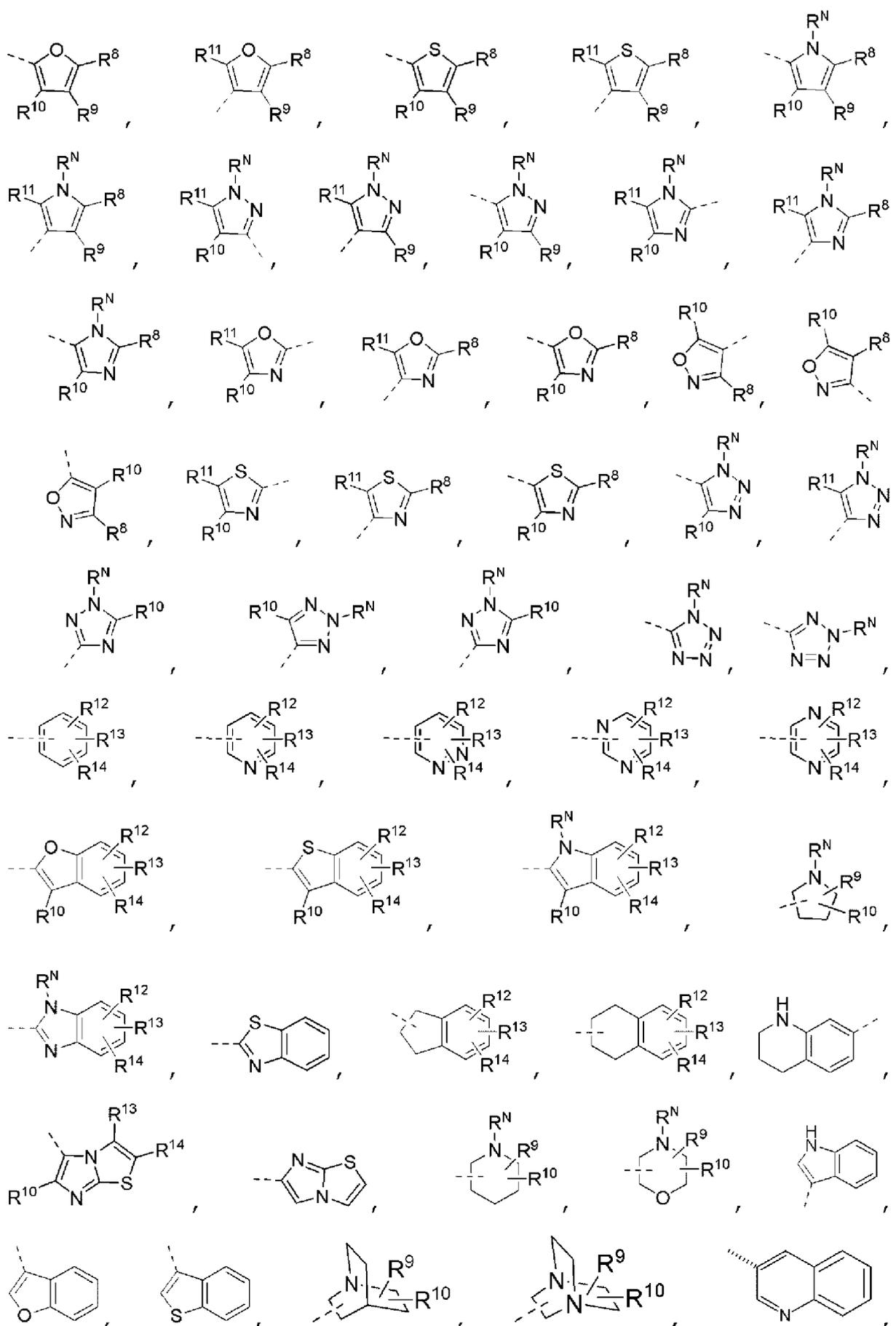
$R^{N1}$  представляет собой -H,  $-\text{CH}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;

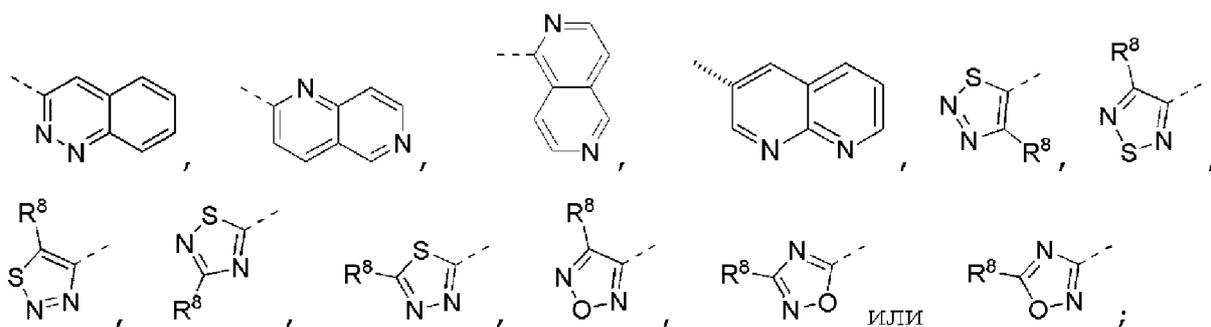
или диастереомер, энантиомер, смесь диастереомеров, смесь энантиомеров, рацемат, сольват, гидрат или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где



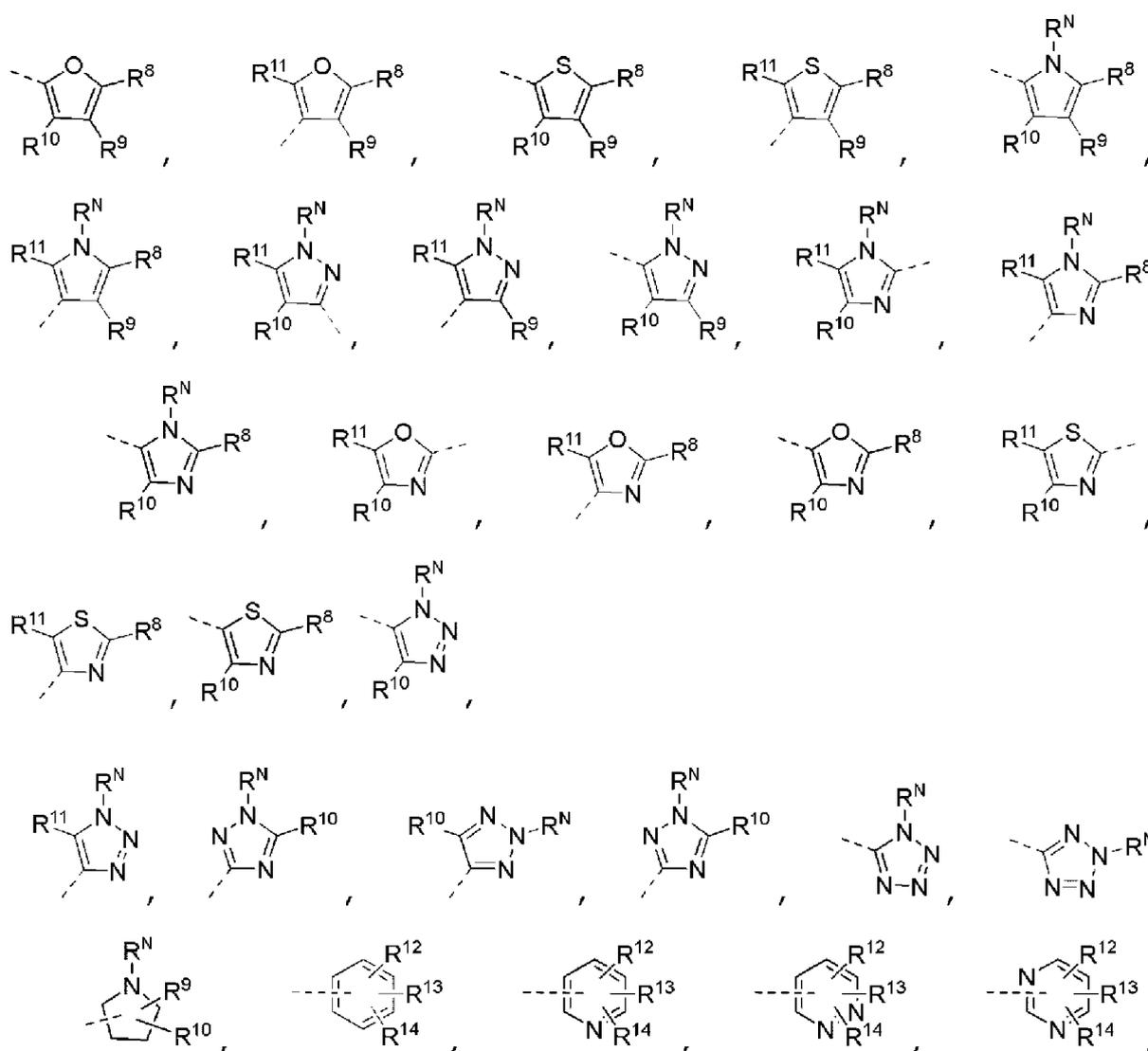
$R^2$  представляет собой

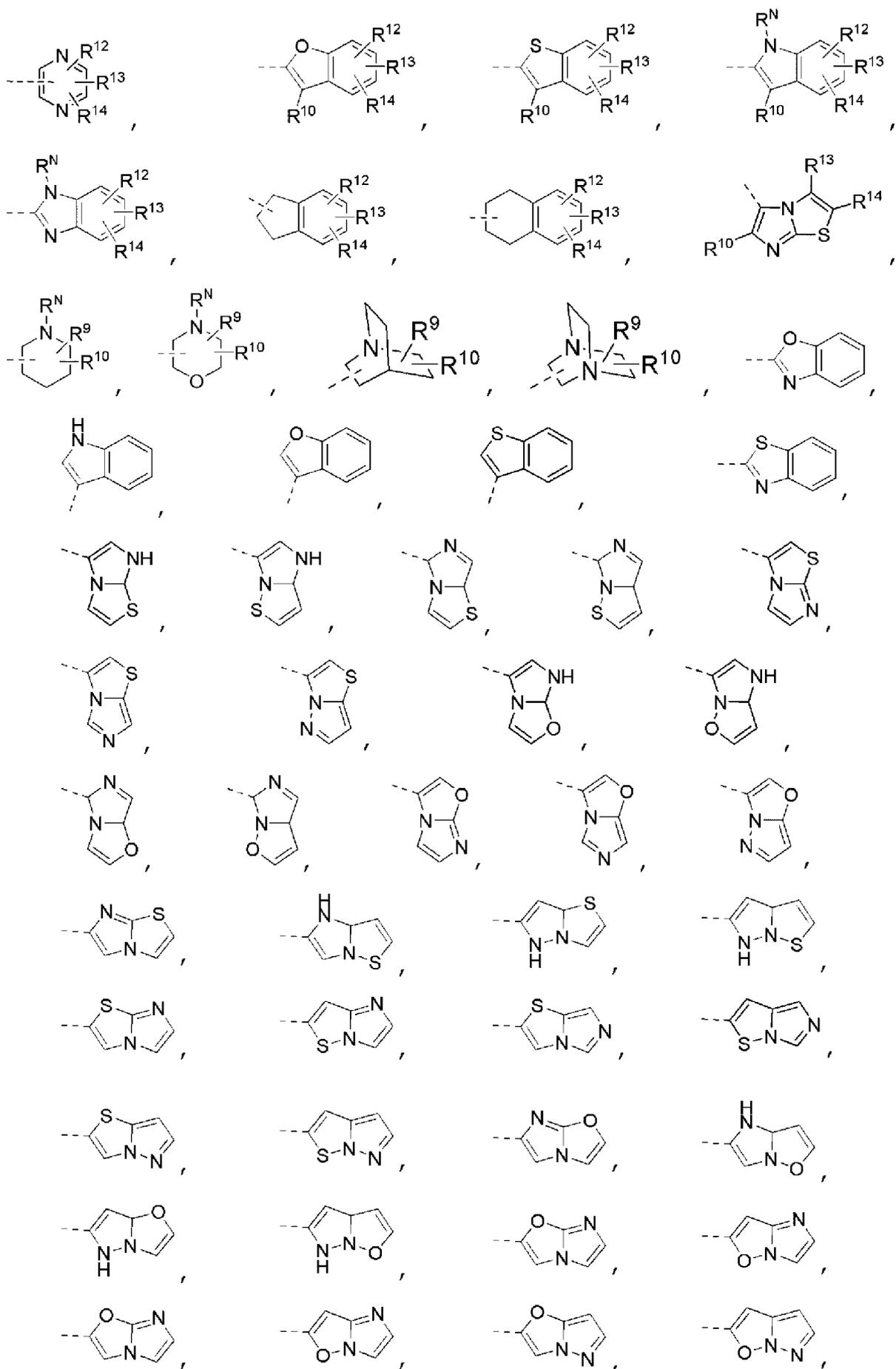


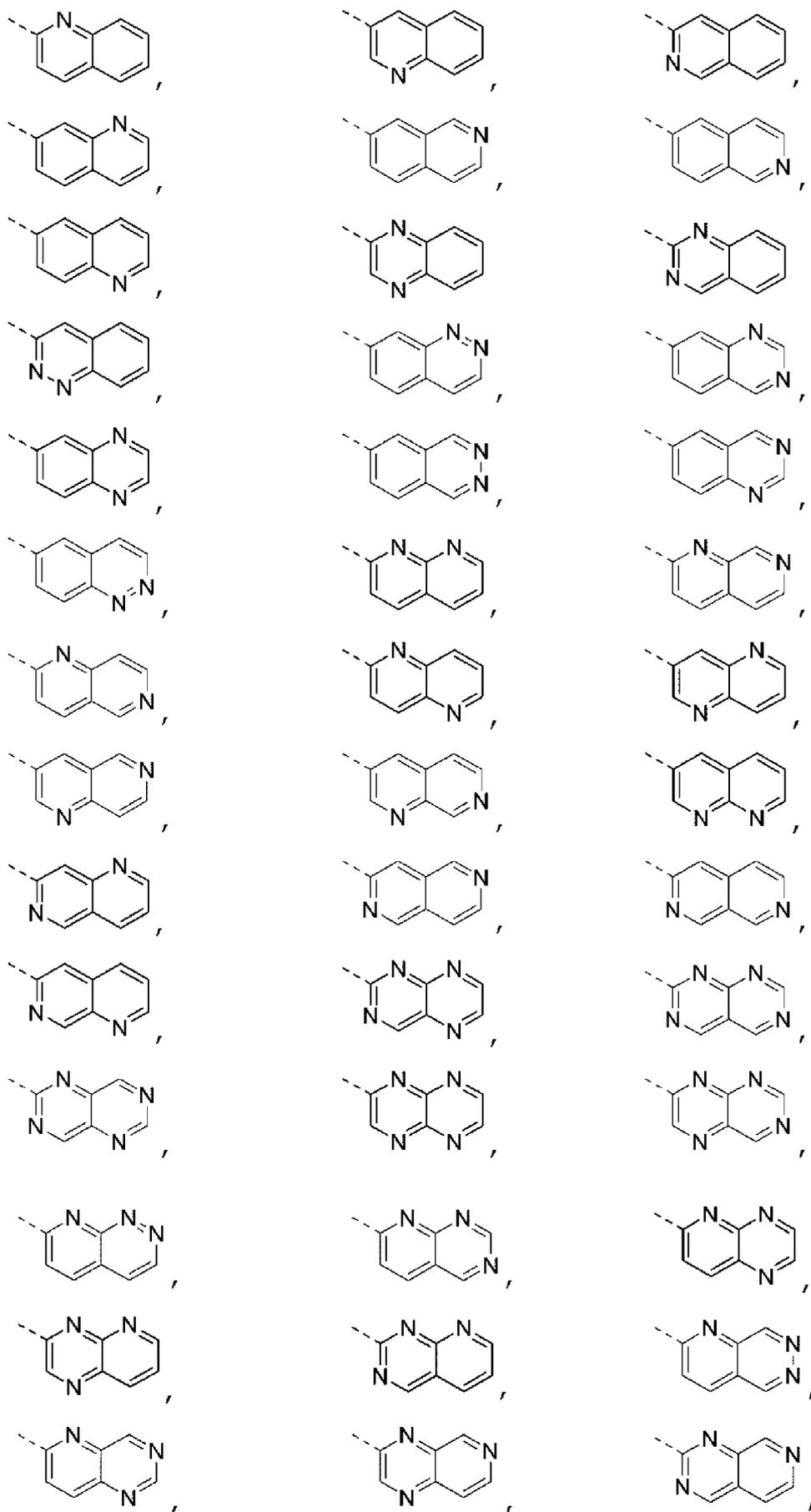


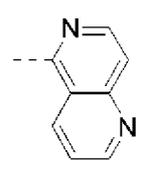
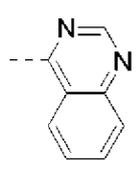
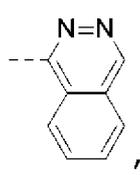
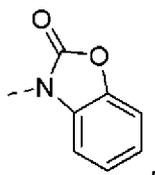
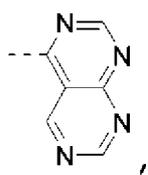
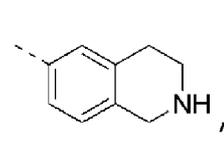
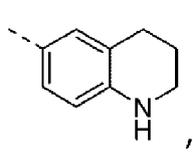
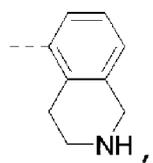
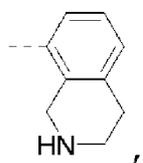
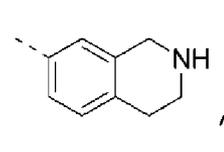
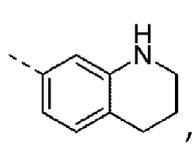
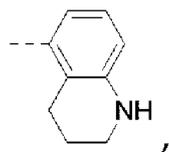
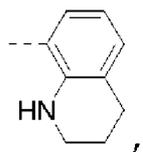
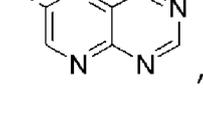
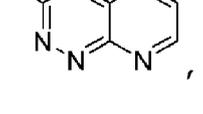
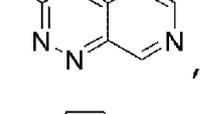
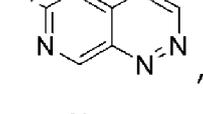
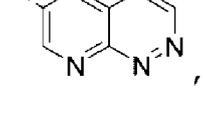
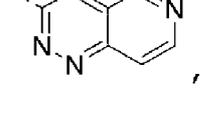
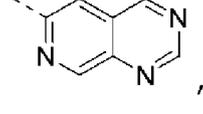
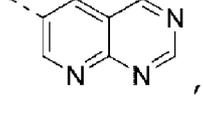
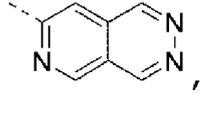
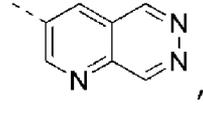
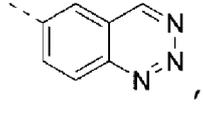
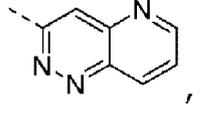
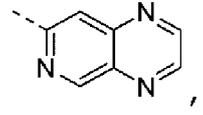
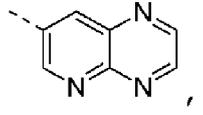
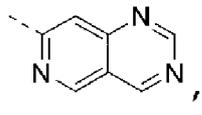
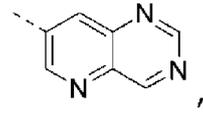
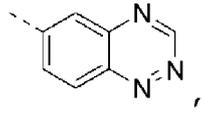
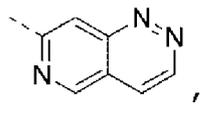
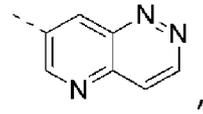
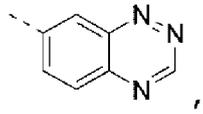
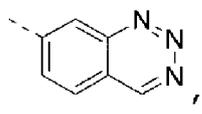
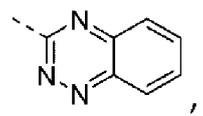
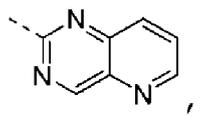
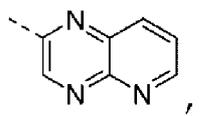
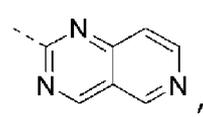
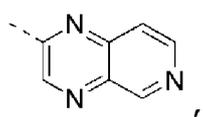
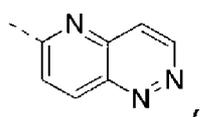
где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9 - R^{14}$  и  $R^N$ , и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11} - R^{13}$ , и  $R^5 - R^{14}$  и  $R^N$  имеет значения, определенные в п. 1.

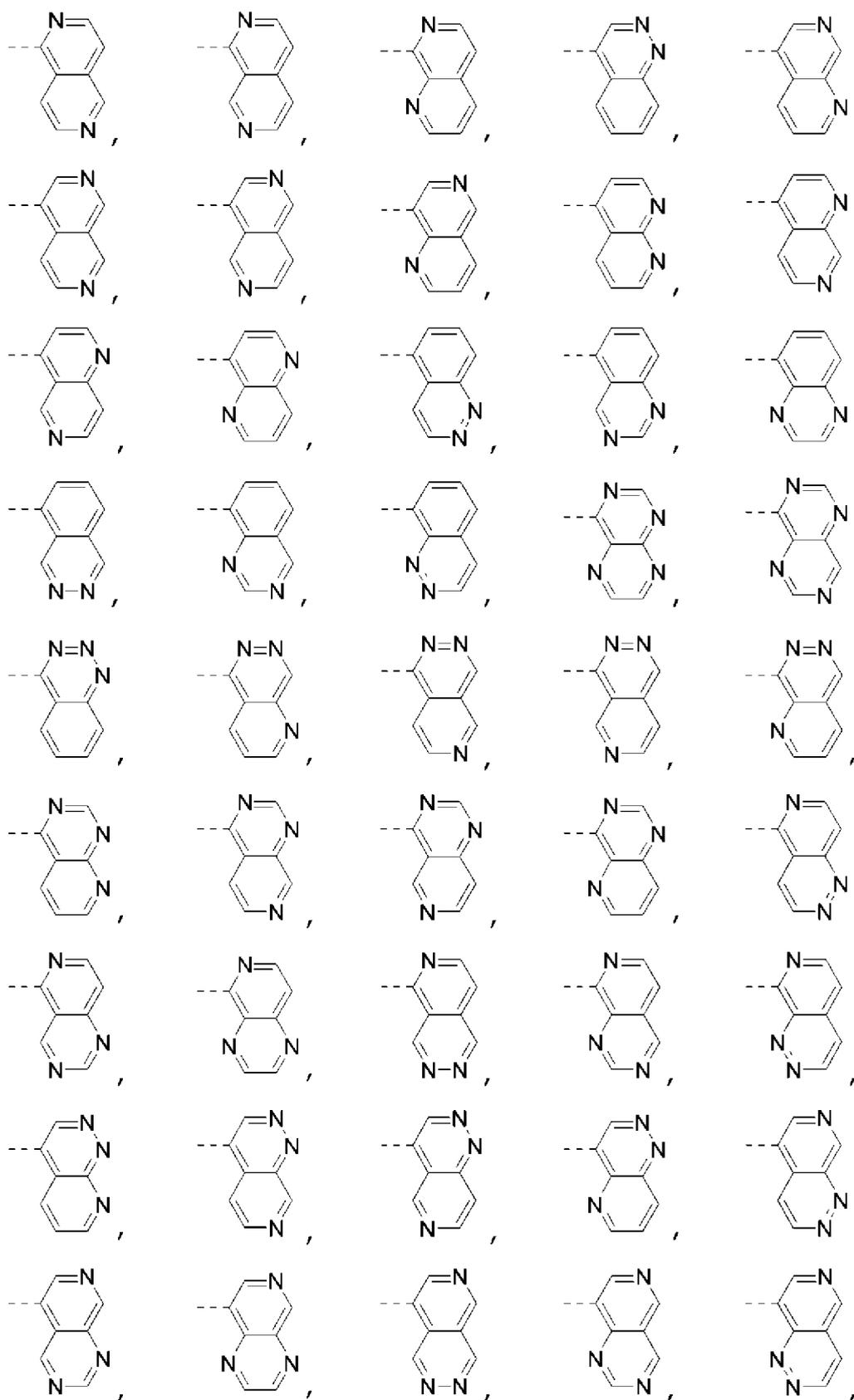
4. Соединение по п. 1, где  $R^2$  представляет собой

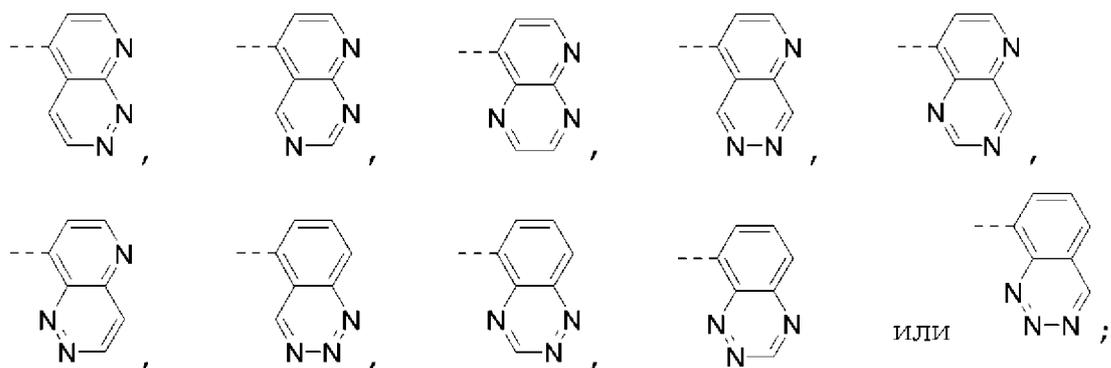






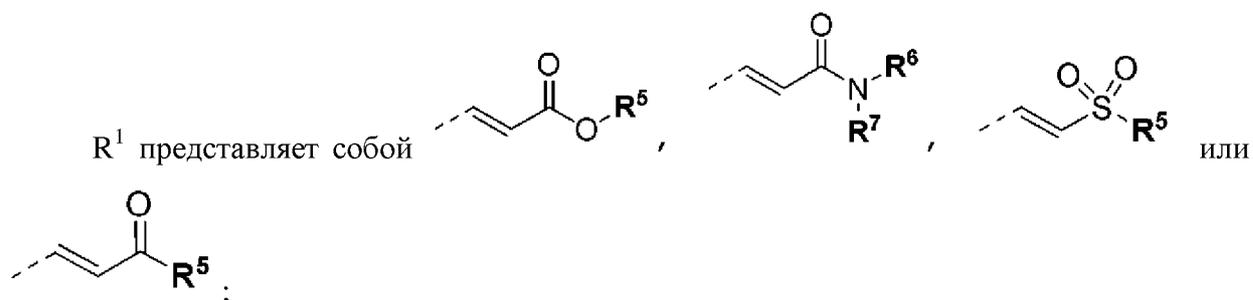






где незамещенные бициклические остатки могут быть замещены 1-5 заместителями  $R^9 - R^{14}$ ,  $R^N$ , и, предпочтительно, 1-3 заместителями  $R^{11} - R^{13}$ , и заместители  $R^9 - R^{14}$  и  $R^N$  имеют значения, определенные в п. 1.

5. Соединение по любому из пп. 1, 3 и 4, где



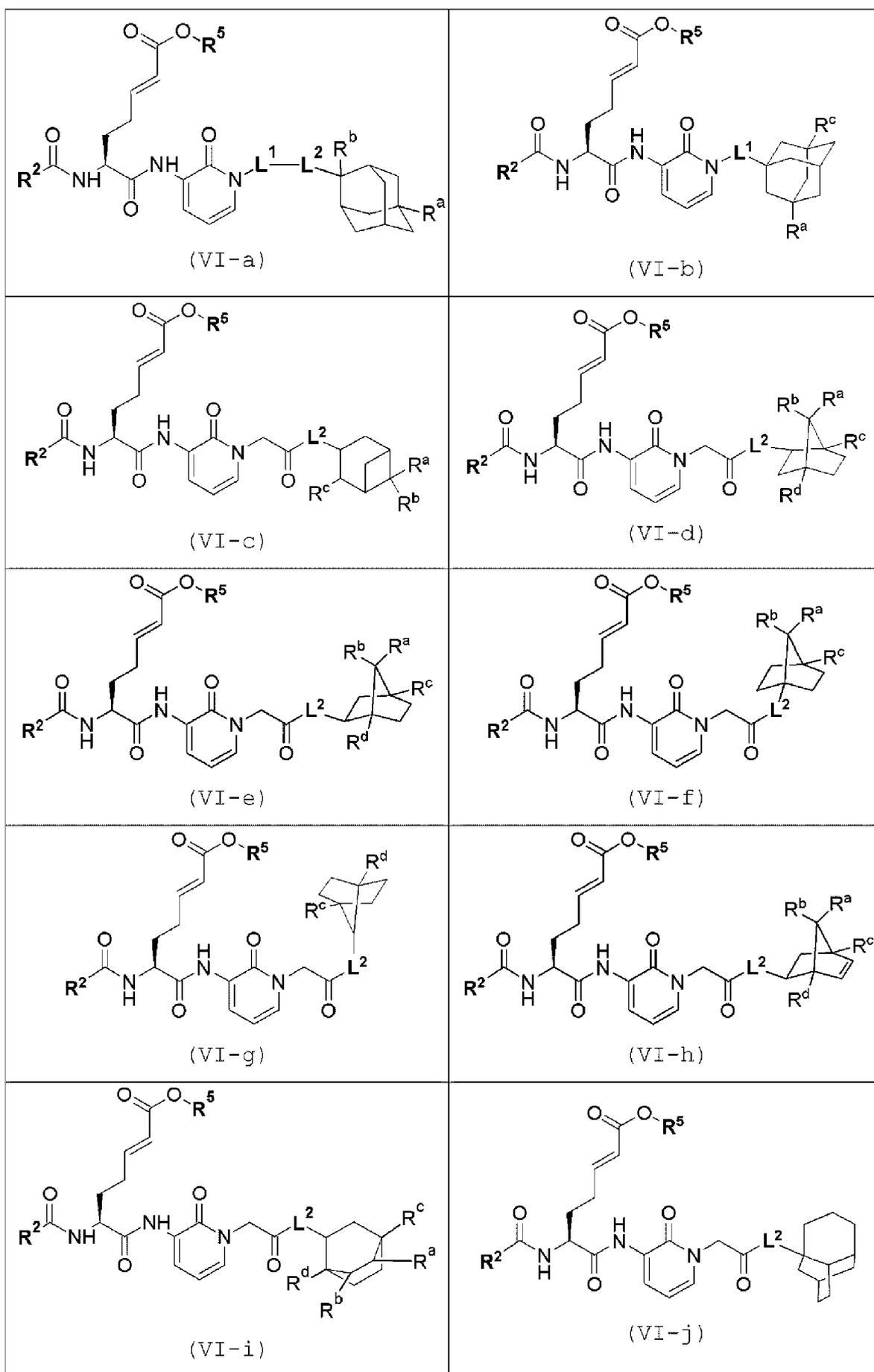
$L^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ;

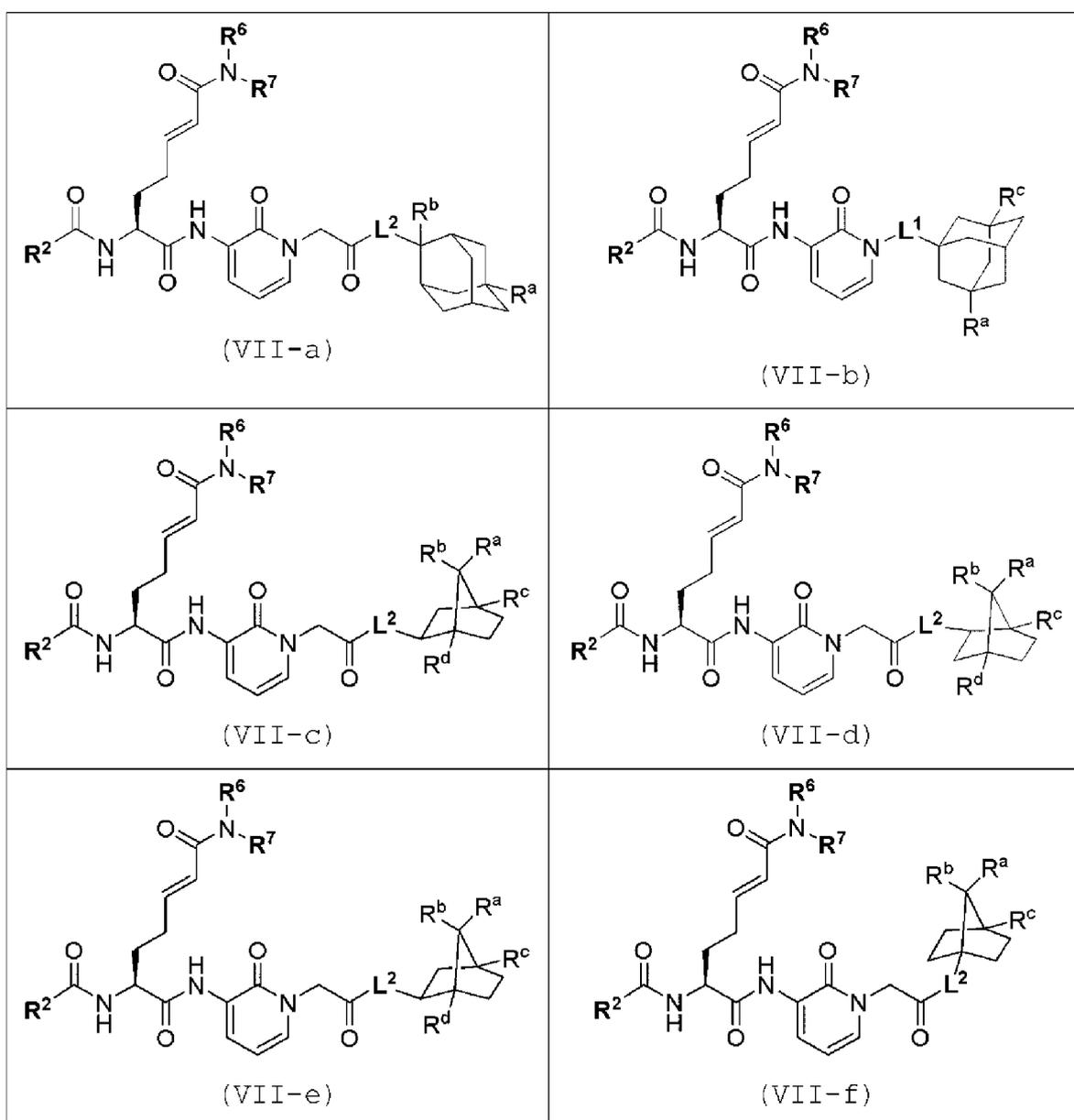
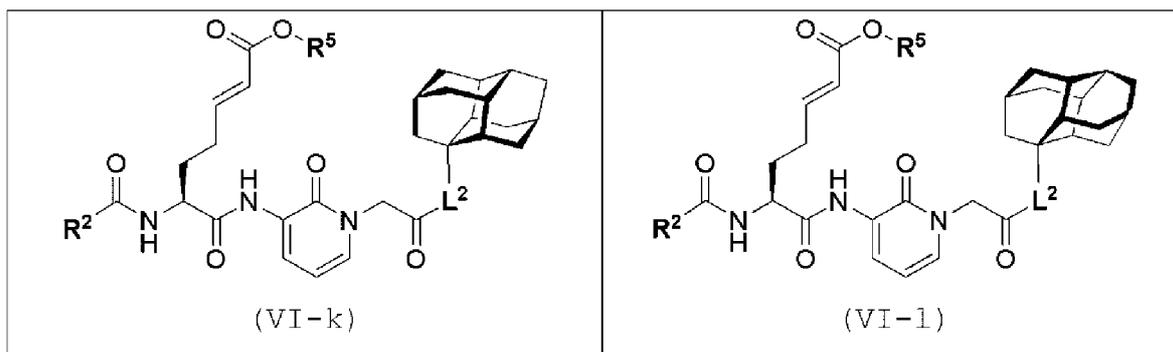
$L^2$  представляет собой химическую связь,  $-\text{NR}^{\text{N}1}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}_2-$  или  $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

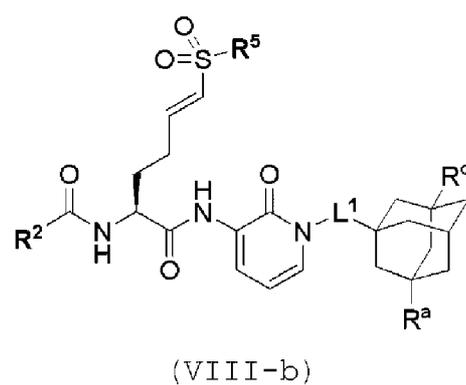
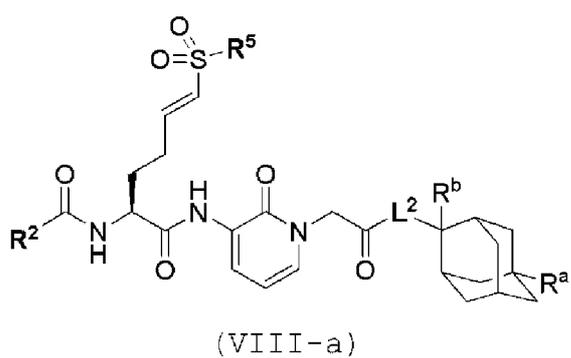
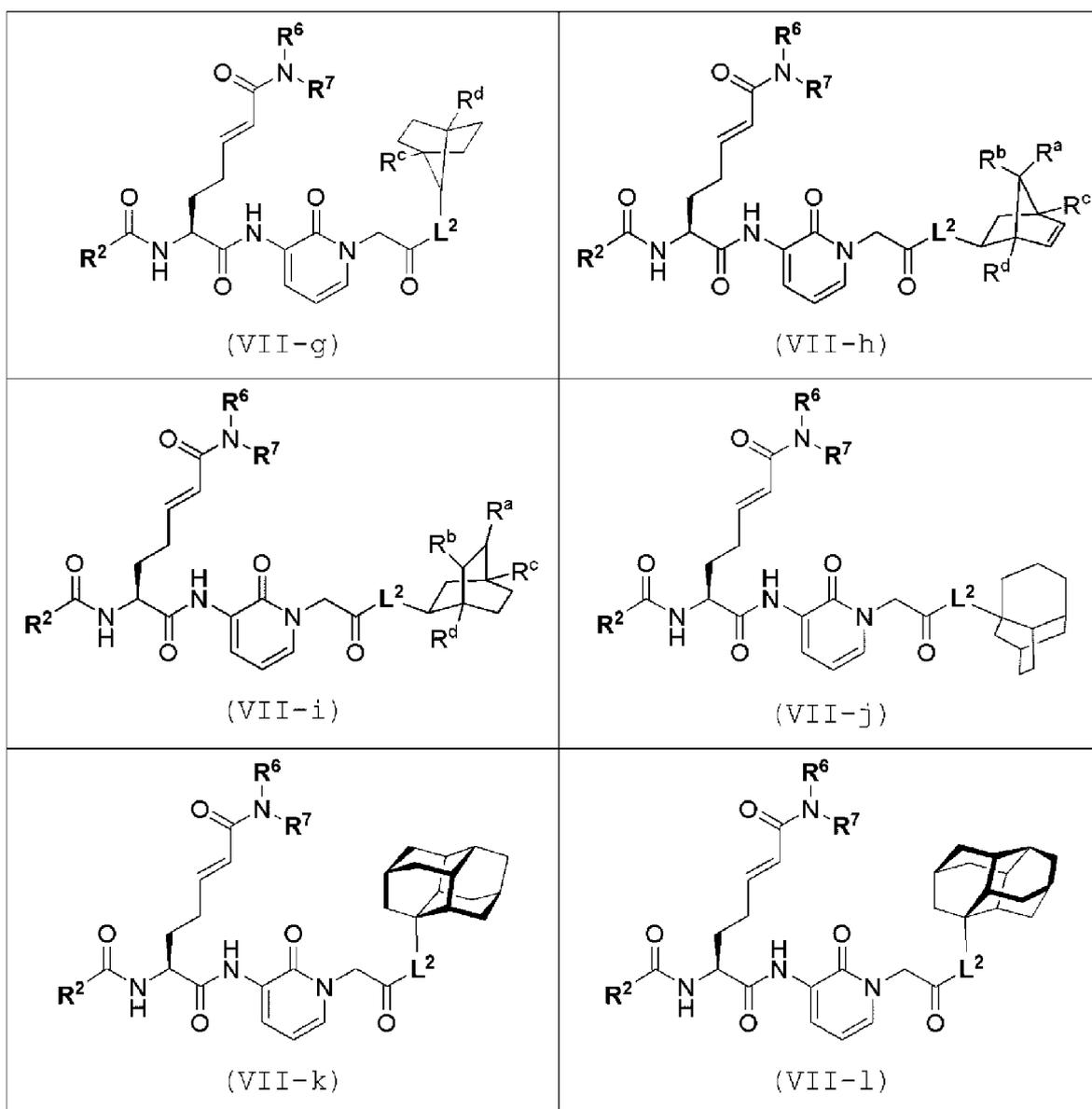
$R^3$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, 4-гомоизотвистил, адамантил или диамантил, и упомянутые выше остатки необязательно содержат одну или более  $\text{C}=\text{C}$  двойную связь (связи) и/или замещены одним или более  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$ ;

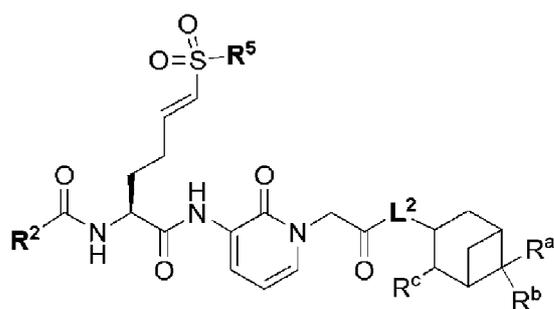
и  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  и  $R^{\text{N}1}$  имеют значения, определенные в п. 1.

6. Соединение по любому из пп. 1, и 3-5, где соединение имеет любую одну из формул (VI-a) - (VI-l), (VII-a) - (VII-l), (VIII-a) - (VIII-l), (IX-a) - (IX-d), (X-a) - (X-d) и (XI-a) - (XI-d):

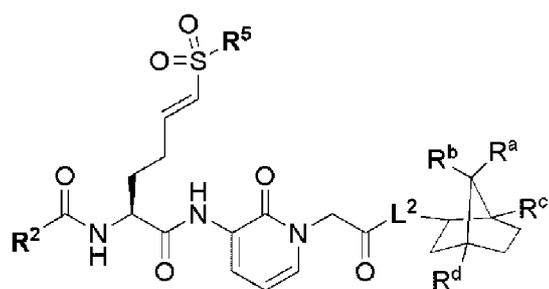




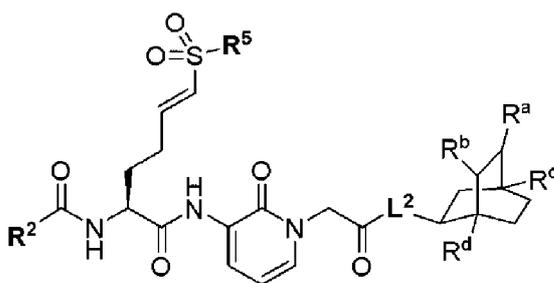




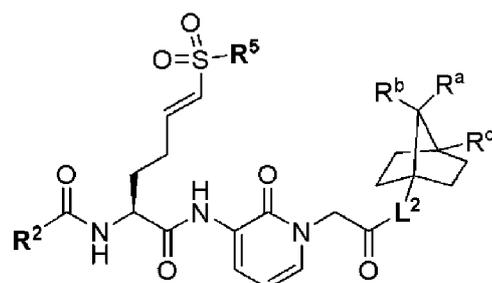
(VIII-c)



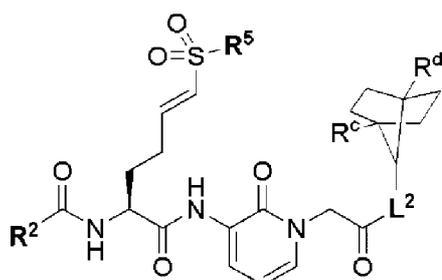
(VIII-d)



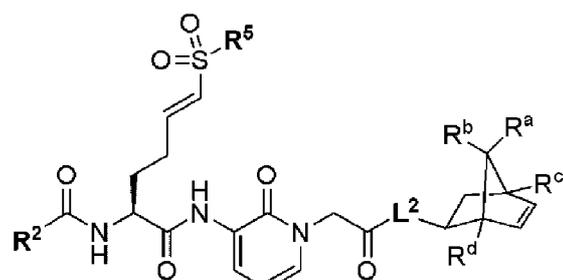
(VIII-e)



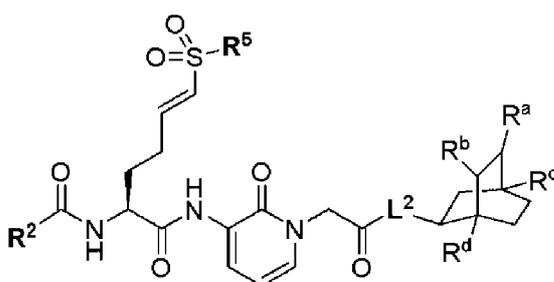
(VIII-f)



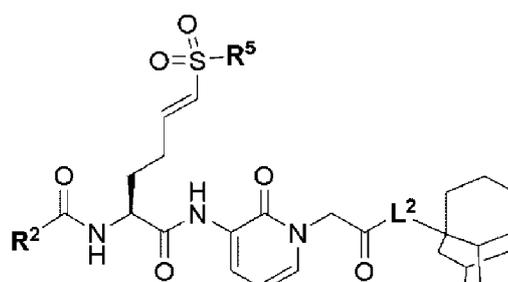
(VIII-g)



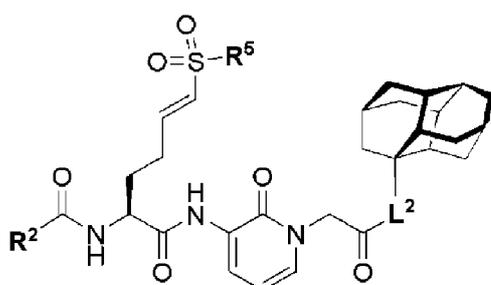
(VIII-h)



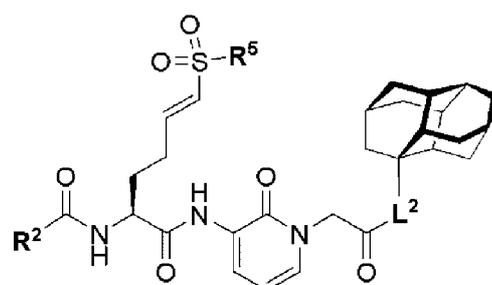
(VIII-i)



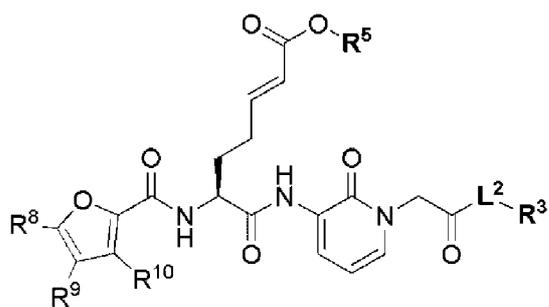
(VIII-j)



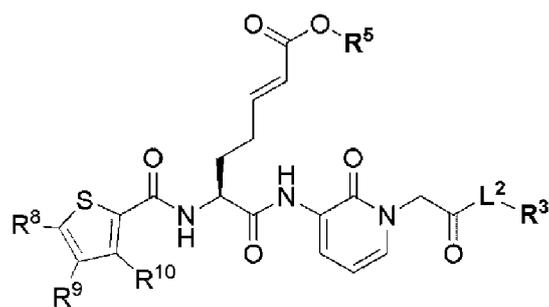
(VIII-k)



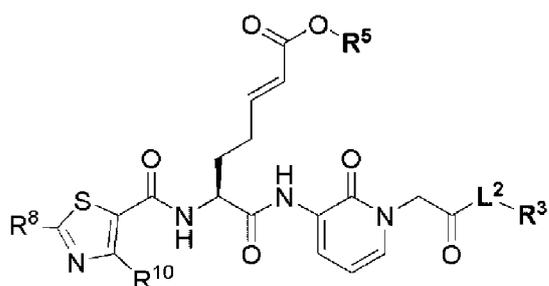
(VIII-l)



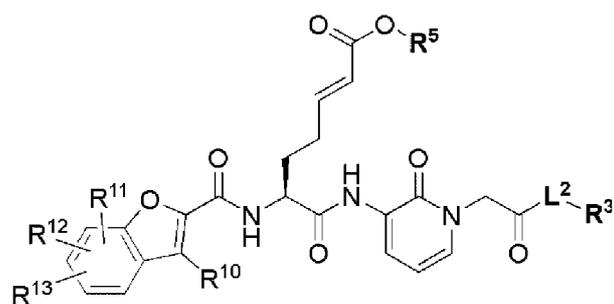
(IX-a)



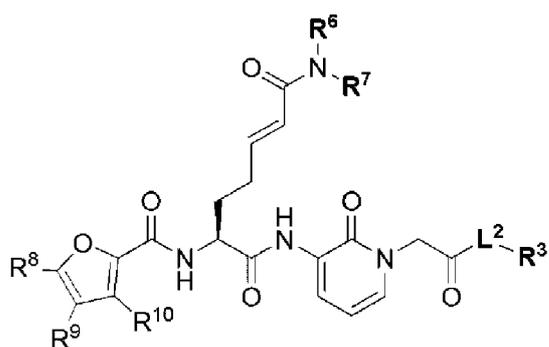
(IX-b)



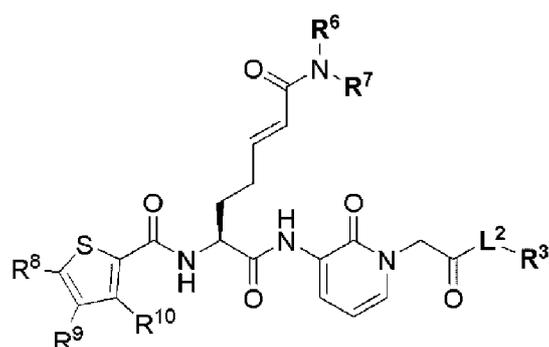
(IX-c)



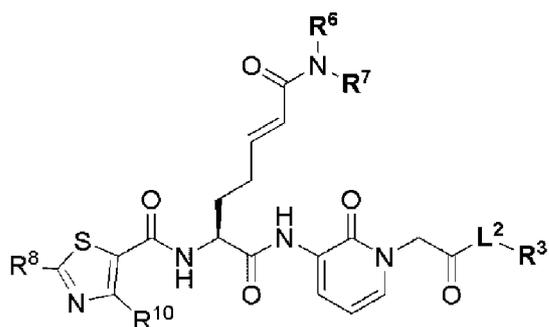
(IX-d)



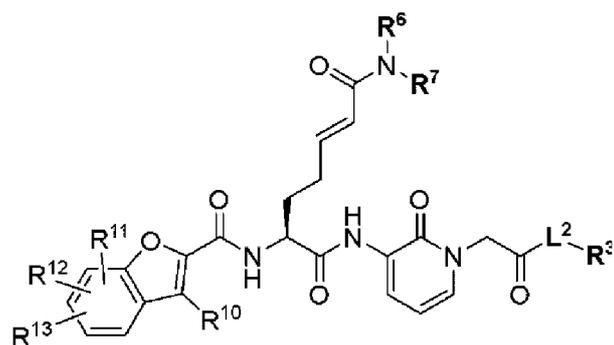
(X-a)



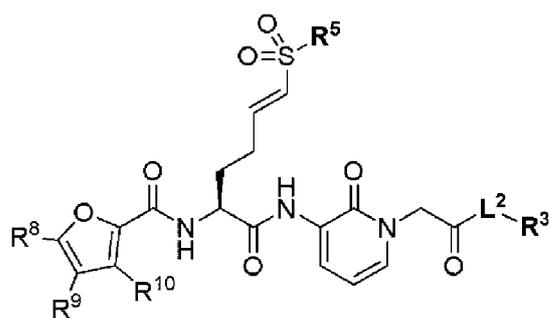
(X-b)



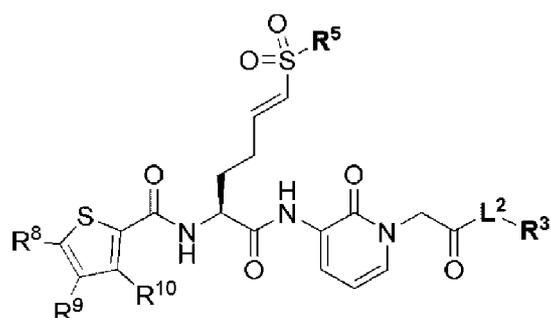
(X-c)



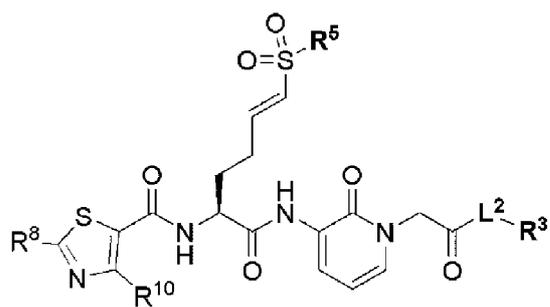
(X-d)



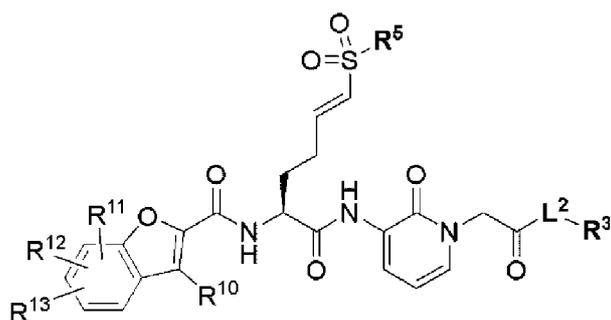
(XI-a)



(XI-b)



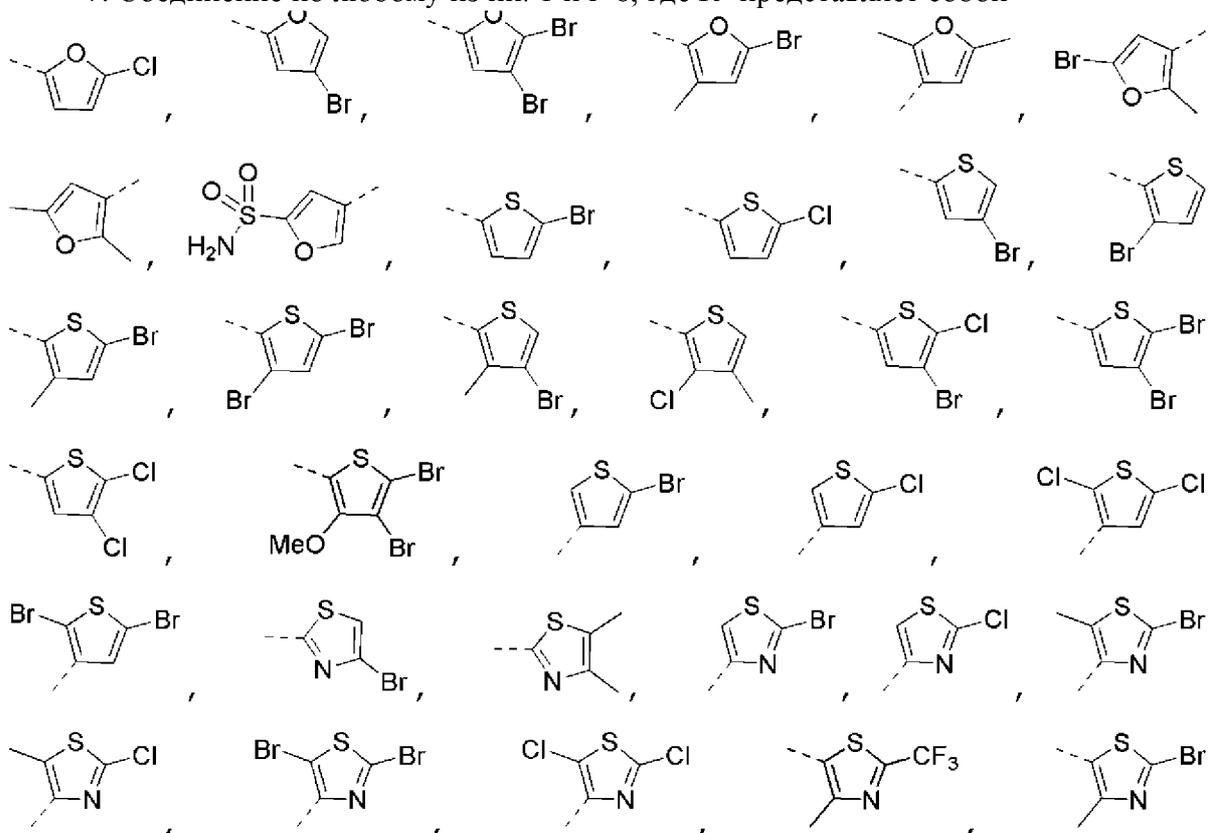
(XI-c)



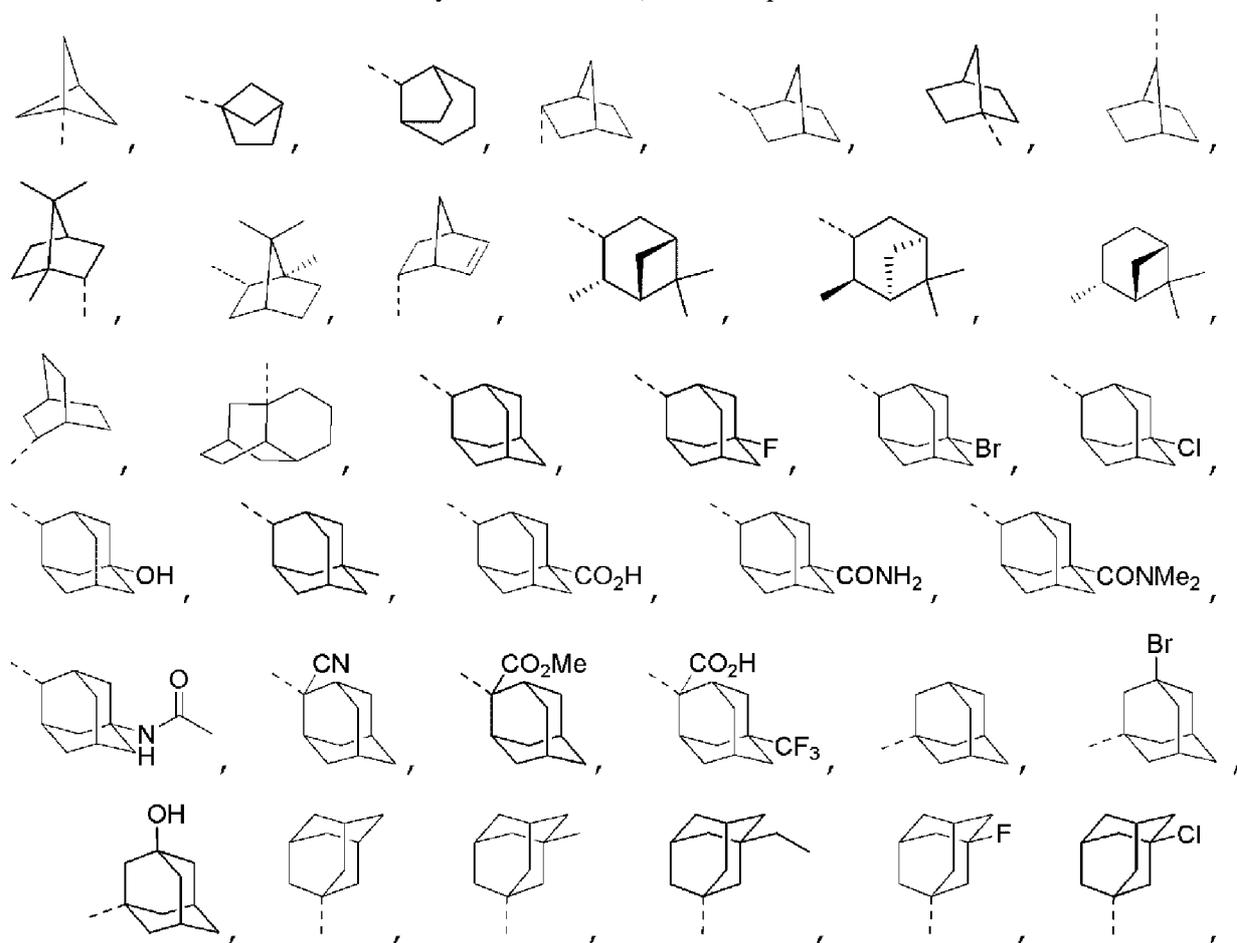
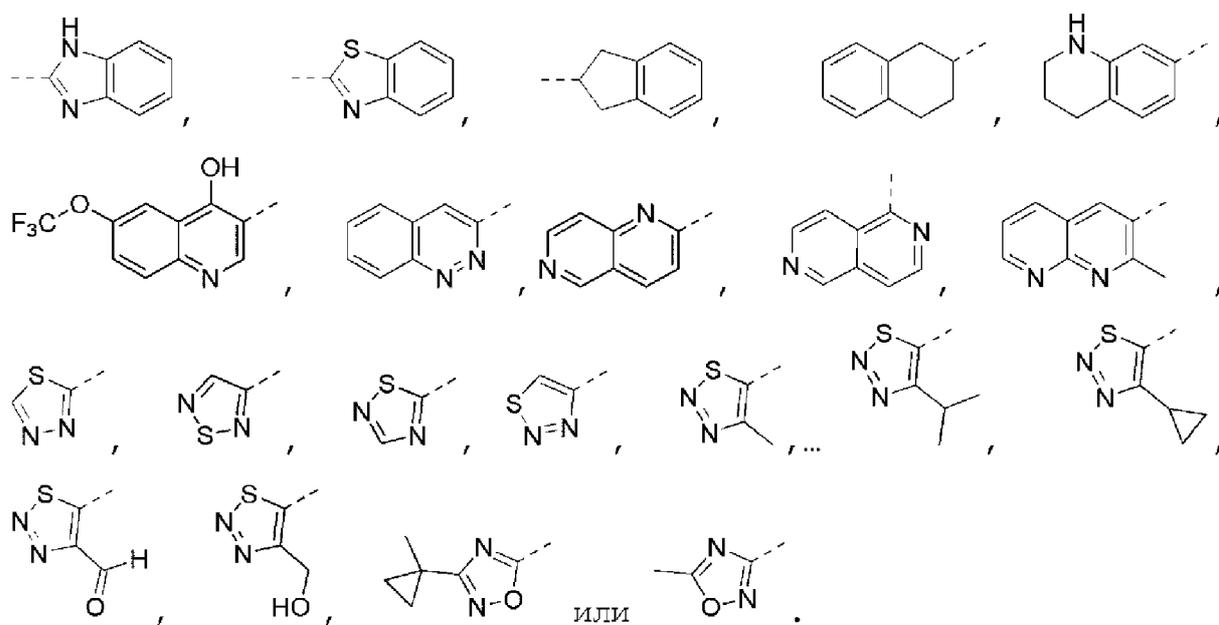
(XI-d)

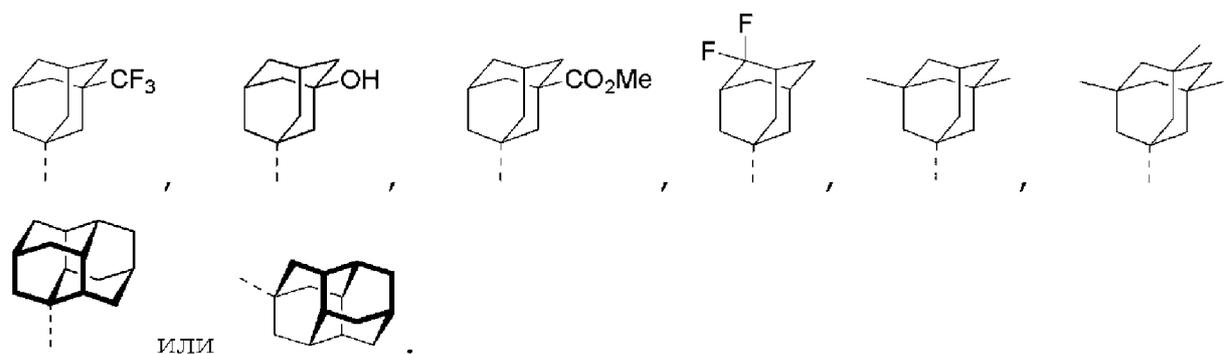
и  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  и  $L^2$  имеют значения, определенные в п. 1.

7. Соединение по любому из пп. 1 и 3-6, где  $R^2$  представляет собой









9. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

Соединение	Название
III-1:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-2:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-3:	(S, E)-метил 6-(3-хлорбензофуран-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-4:	(S, E)-метил 6-(4-бромбензофуран-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-5:	(S, E)-метил 6-(бензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-6:	(S, E)-метил 6-(5-бромбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-7:	(S, E)-метил 6-(7-фторбензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-8:	(S, E)-метил 6-(1H-индол-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-9:	(S, E)-метил 6-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-

	7-оксогепт-2-еноат
III-10:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-11:	(S, E)-метил 6-(1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-12:	(S, E)-метил 6-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-13:	(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-14:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-15:	(S, E)-метил 6-(3,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-16:	(S, E)-метил 6-(2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-17:	(S, E)-метил 6-(5-бромтиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-18:	(S, E)-метил 6-(4-бромтиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-19:	(S, E)-метил 6-(4,5-дибромтиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-20:	(S, E)-метил 6-(4,5-дихлортиофен-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

III-21:	(S, E)-метил 6-((S)-1-ацетилпирролидин-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-22:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-23:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(2H-тетразол-5-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-24:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(пиразин-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-25:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-((S)-1-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-26:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-((S)-пирролидин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-27:	(S, E)-метил 6-((2S,4S)-4-бромпирролидин-2-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-28:	(S, E)-метил 6-(1H-имидазол-4-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-29:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-((S)-пиперидин-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-30:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-31:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-((R)-морфолин-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-32:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-

	дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(хинуклидин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-33:	(S, E)-метил 3-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)-5-нитробензоат
III-34:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-нитроникотинамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-35:	(S, E)-5-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)никотиновая кислота
III-36:	(S, E)-метил 5-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-метокси-1,7-диоксогепт-5-ен-2-илкарбамоил)никотинат
III-37:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-38:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-гидроксиадамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-39:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-фторадамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-40:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-хлорадамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-41:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-бромадамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-42:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-метиладамantan-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-43:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-карбонитриладамантан-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-

	карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-44:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-метил адамантан-2-карбоксилат-2-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-45:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-46:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-47:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантил(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-48:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-этиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-49:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-трифторметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-50:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-гидроксиадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-51:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-фторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-52:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-хлорадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-53:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-бромадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-54:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3-метил адамантан-3-карбоксилат-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат

III-55:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(4,4-дифторадамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-56:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантилметиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-57:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-(1-адамантил)этанамино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-58:	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2S,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-59:	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-60:	(S, E)-метил 6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-61:	(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-62:	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-63:	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-64:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-65:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-7-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-66:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-иламино)-2-оксоэтил)-

	2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-67:	(6S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.2.2]октан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-68:	(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-69:	(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-70:	(S, E)-метил 6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-71:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-72:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(4-гомоизотвистан-3-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-73:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(диамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-74:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(диамантан-4-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-75:	(S, E)-N7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диметил-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-76:	(S, E)-N7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диметил-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-77:	(S, E)-N7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-диметил-6-(3-метилбензофуран-2-

	карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-78:	(S, E)-метил 7-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-79:	(S, E)-метил 7-(1-(1-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-80:	(6S, E)-метил 7-(1-((3-гидрокси-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-81:	(6S, E)-метил 7-(1-((3-бром-1-адамантил)метил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-82:	(S, E)-метил 7-(1-(2-адамантилметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-83:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(никотинамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-84:	(S, E)-метил 6-(изоникотинамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-85:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(пиридазин-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-86:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(пиридазин-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-87:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-88:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-89:	(S, E)-этил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-90:	(S, E)-N-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(метилсульфонил)-1-оxohex-5-en-2-ил)-

	3-метилбензофуран-2-карбоксамид
III-91:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-92:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-метилбензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-93:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-94:	(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-95:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-96:	(6S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-97:	(6S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-98:	(6S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-99:	(S, E)-этил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-100:	(S, E)-N-(1-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(метилсульфонил)-1-оxohex-5-en-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид
III-101:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат

III-102:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-103:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-104:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-105:	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-106:	(S, E)-метил 6-(бензофуран-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-107:	(S, E)-метил 6-(бензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-108	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-109	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5,7-триметил-1-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-110	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-111	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1R,2R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-112	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-113	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-

	оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-114	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-115	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-116	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-117	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-118	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-119	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-120	(S, E)-метил 6-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-121	(S, E)-метил 6-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-122	(S, E)-метил 6-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-123	(S, E)-метил 7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-124	(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(3,5-диметиладамантан-1-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-

	3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-125	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-126	(S, E)-метил 7-(1-(2-((1S,2R,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-127	(S, E)-метил 6-(4-метил-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-128	(S, E)-метил 6-(2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)-7-оксо-7-(2-оксо-1-(2-оксо-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этил)-1,2-дигидропиридин-3-иламино)гепт-2-еноат
III-129	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-130	(S, E)-метил 7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-131	(S, E)-метил 6-(4-третбутил-1H-пиррол-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(1-адамантиламино)этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-132	(S, E)-метил 6-(4-циано-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)-7-(1-(3-(1-адамантиламино)пропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-133	(S, E)-метил 7-(1-(3-(2-адамантиламино)-3-охопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-метоксиоксазол-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-134	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(2-изопропил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-135	(6S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-

	карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-136	(S, E)-метил 7-(1-(2-(5-карбоксо-2-аминоадамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метилпиримидин-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-137	(6S, E)-метил 7-(1-(2-(4-аминоадамантан-N, N-диметил-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-138	(S, E)-6-(2-ацетилоксазол-4-карбоксамидо)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1,N1-diэтилгепт-2-енедиамид
III-139	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-((S)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксамидо)-N1,N1-diэтилгепт-2-енедиамид
III-140	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(1H-индол-3-карбоксамидо)-N1-изопропилгепт-2-енедиамид
III-141	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-изопропил-6-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-142	(S, E)-6-(бензо[d]тиазол-2-карбоксамидо)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-пентилгепт-2-енедиамид
III-143	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-карбоксамидо)-N1-пентилгепт-2-енедиамид
III-144	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклопропил-6-(4-гидрокси-6-(трифторметокси)хинолин-3-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-145	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(циннолин-3-карбоксамидо)-N1-циклопропилгепт-2-енедиамид
III-146	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклопентил-6-(2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид

III-147	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклопентил-6-(3-этилбензофуран-2-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-148	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклогексил-6-(1-этил-1H-индол-2-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-149	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-N1-циклогексил-6-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-150	(S, E)-N1-аллил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(1,6-нафтиридин-2-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-151	(S, E)-N1-аллил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(2,6-нафтиридин-1-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-152	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(5-бром-2-метилфуран-3-карбоксамидо)-N1-фенилгепт-2-енедиамид
III-153	(S, E)-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамидо)-N1-фенилгепт-2-енедиамид
III-154	(S, E)-N1-бензил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(2,5-дихлортиазол-4-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-155	(S, E)-N1-бензил-N7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-бромтиазол-2-карбоксамидо)гепт-2-енедиамид
III-156	(S, E)-бензил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-157	(S, E)-N-(1-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,7-диохо-7-фенилгепт-5-ен-2-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамид
III-158	(S, E)-изопропил 7-(1-(2-(бицикло[2.1.1]гексан-1-иламино)-2-оксоэтил)-

	2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-159	N-((2S, E)-1-(1-(2-(бицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-1,7-диохоост-5-ен-2-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид
III-160	(S, E)-метил 6-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-161	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(6-(диметиламино)бензофуран-2-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-162	(S, E)-метил 6-(2-acetamidотиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-163	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-карбамоил-1H-пиррол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-164	(S, E)-метил 7-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамтан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(5-сульфамойлфуран-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-165	(S, E)-метил 6-(бензофуран-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(1-ацетиламино-4-аминоадамтан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-166	(S, E)-метил 6-(бензофуран-6-карбоксамидо)-7-(1-(2-(4-аминоадамтан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-167	(S, E)-метил 7-(1-(2-(4-аминоадамтан-1-карбоксамид)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(3-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-168	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-169	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,3-тиадиазол-4-

	карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-170	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-171	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-172	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(4-циклопропил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат
III-173	(S, E)-метил 7-(1-(2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксо-6-(1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамидо)гепт-2-еноат
III-174	(S, E)-метил 6-(4-формил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-карбоксо-2-амино-5-(трифторметил)адамантан)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат
III-175	(S, E)-метил 6-(4-(гидроксиметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидо)-7-(1-(2-(2-адамантиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-7-оксогепт-2-еноат

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 в качестве активного ингредиента вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом и/или разбавителем.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в медицине.

12. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п. 10 для применения при лечении или профилактики аутоиммунных и воспалительных заболеваний, сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний печени, холестатических заболеваний печени, рака, нейродегенеративных заболеваний, глазных заболеваний и кожных заболеваний.

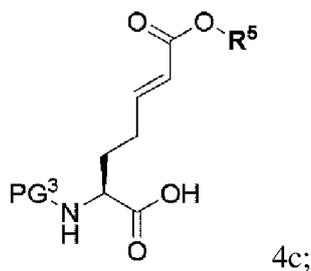
13. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 12, где аутоиммунные и воспалительные заболевания включают множественный склероз, целиакию, болезнь Дюринга-Брока (герпетиформный дерматоз), глютеную атаксию, глютеную нейропатию, диабет, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку, псориаз и гингивит; где сосудистые заболевания включают атеросклероз, тромбоз, жесткость сосудов; где фиброзные заболевания поражают легкие, почки, печень, кожу или кишки и включают кистозный фиброз, фиброз почек и диабетическую нефропатию, кишечный фиброз,

идиопатический фиброз легких, фиброз печени; где заболевания печени включают алкогольный гепатит, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольный жировой гепатоз, цирроз печени, аутоиммунный гепатит или воспаление печени; где холестатические заболевания печени включают первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит; где рак включает глиобластому, меланому, рак поджелудочной железы, почечно-клеточную карциному, менингиому и рак молочной железы, где нейродегенеративные заболевания включают болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или болезнь Альцгеймера, где глазные заболевания включают глаукому, катаракты, макулярную дегенерацию или увеит; и где кожные заболевания включают угри, псориаз, образование рубцов и старение кожи.

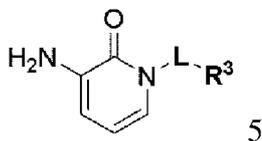
14. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 12 и 13 при лечении или профилактики целиакии.

15. Способ получения соединения формулы (Ic) по п. 1, включающий:

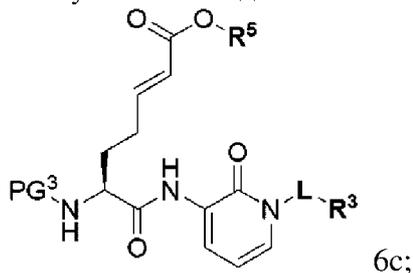
Стадию 1С: получение соединения 4с



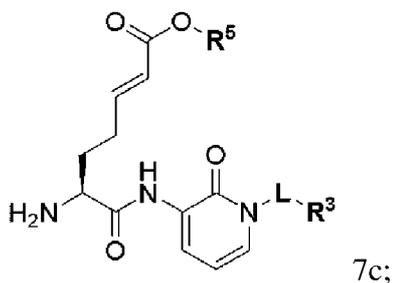
Стадию 2С: проведение реакции сочетания соединения 4с с соединением 5



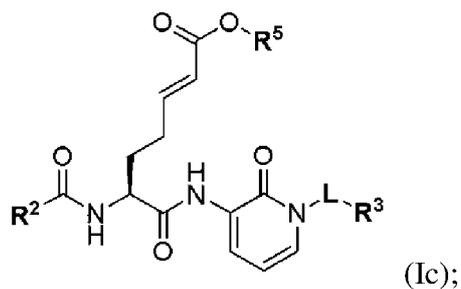
с получением соединения 6с



Стадию 3С: удаление защитной группы для аминогруппы PG³ с получением соединения 7с



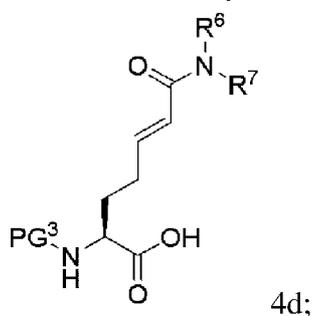
Стадию 4C: проведение реакции сочетания соединения 7с с карбоновой кислотой ( $R^2$ -CO<sub>2</sub>H 8) с получением соединения формулы (Ic)



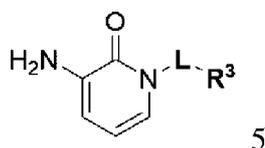
где L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> имеют значения, определенные в п. 1, и PG<sup>3</sup> представляет собой собой защитную группу для аминогруппы; или

способ получения соединения формулы (Id) по п. 1, включающий:

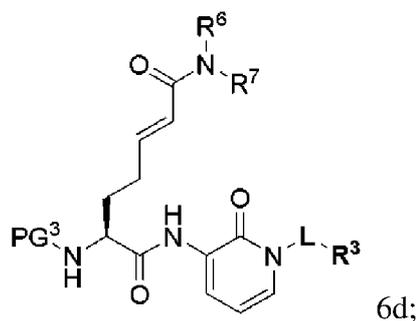
Стадию 1D: получение соединения 4d



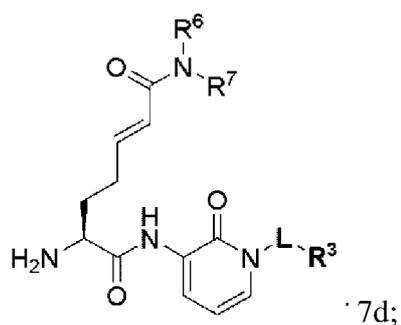
Стадию 2D: проведение реакции сочетания соединения 4d с соединением 5



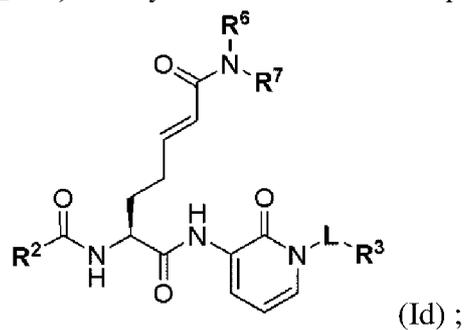
с получением соединения 6d



Стадию 3D: удаление защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 7d



Стадию 4D: проведение реакции сочетания соединения 7d с карбоновой кислотой ( $R^2$ -CO<sub>2</sub>H 8) с получением соединения формулы (Id)

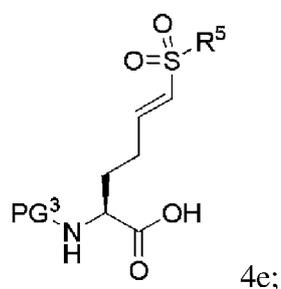


где L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> имеют значения, определенные выше в формуле (Id), и PG<sup>3</sup> представляет собой защитную группу для аминогруппы;

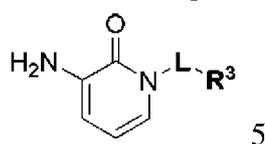
или

способ получения соединения формулы (Ie) по п. 1, включающий:

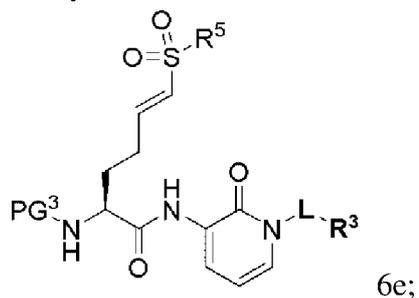
Стадию 1E: получение соединения 4e



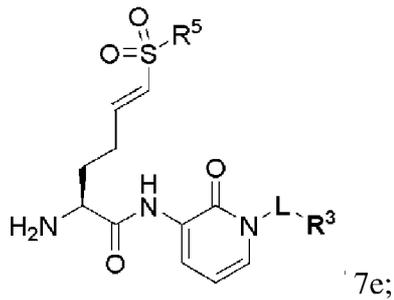
Стадию 2E: проведение реакции сочетания соединения 4e с соединением 5



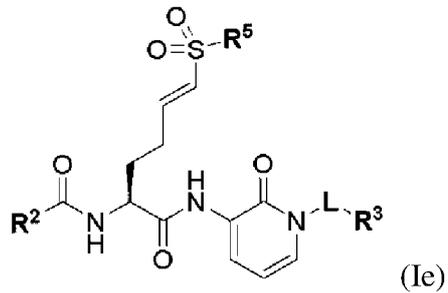
с получением соединения 6e



Стадию 3E: удаление защитной группы для аминогруппы PG<sup>3</sup> с получением соединения 7e



Стадию 4E: проведение реакции сочетания соединения 7e с карбоновой кислотой (R<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H 8) с получением соединения формулы (Ie)



где L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> имеют значения, определенные выше в формуле (Ie), и PG<sup>3</sup> представляет собой собой защитную группу для аминогруппы.

По доверенности