

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490011 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.22

(22) Дата подачи заявки
2022.07.06

(51) Int.Cl. A61P 31/14 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4162 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)

(54) АНТИВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/203,135; 63/261,480; 63/264,212;

63/265,479; 63/268,052

(32) 2021.07.09; 2021.09.22; 2021.11.17;
2021.12.15; 2022.02.15

(33) US

(86) PCT/US2022/036242

(87) WO 2023/283256 2023.01.12

(71) Заявитель:

АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US); КАТОЛИКЕ УНИВЕРСИТЕТ
ЛЕВЕН (BE)

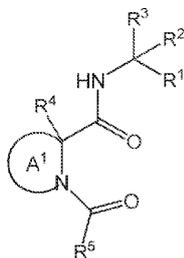
(72) Изобретатель:

Вандик Кун (US), Бардью Дороте Алис
Мари-Эв (BE), Рабуассон Пьер Жан-
Мари Бернар, Бейгельман Леонид,
Стойчева Антица Димитрова (US),
Боланд Сандро, Маршан Арно Дидье
Мари (BE)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, которые включают описанное в настоящем документе соединение (включая фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем документе), и способы их синтеза. В настоящем документе также предложены способы лечения заболеваний и/или состояний с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202490011

202490011

A1

АНТИВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ НА ЛЮБЫЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Все без исключения заявки, для которых определен иностранный или национальный приоритет, например, в перечне данных о заявке или запросе, которые поданы с настоящей заявкой, включены в настоящий документ путем ссылки согласно статье 37 Свода федеральных правил, параграф 1.57, и правилам 4.18 и 20.6, в том числе предварительные заявки на патент США № 63/203,135, поданная 9 июля 2021 г., № 63/261,480, поданная 22 сентября 2021 г., № 63/264,212, поданная 17 ноября 2021 г., № 63/265,479, поданная 15 декабря 2021 г., и № 63/268,052, поданная 15 февраля 2022 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники

[0002] Настоящая заявка относится к областям химии, биохимии и медицины. В настоящем документе описаны соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, которые включают описанное в настоящем документе соединение (включая фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем документе), и способы их синтеза. В настоящем документе также описаны способы лечения заболеваний и/или состояний с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Описание

[0003] Положительно-полярный одноцепочечный РНК-вирус ((+)оцРНК-вирус) представляет собой вирус, который использует положительно-полярную одноцепочечную РНК в качестве генетического материала. Положительно-полярные одноцепочечные РНК-вирусы могут быть оболочечными или безоболочечными. Каждый из коронавирусов, пикорнавирусов и норвирусов представляет собой (+)оцРНК-вирус. Известно, что каждый из вышеупомянутых вирусов инфицирует млекопитающих, включая людей.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0005] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может содержать эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0006] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения коронавирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий коронавирусной инфекцией, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения в лечении коронавирусной инфекции.

[0007] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации коронавируса, который может включать приведение клетки, инфицированной коронавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как

описано в настоящем документе, для применения с целью ингибирования репликации коронавируса.

[0008] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения пикорнавирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий пикорнавирусной инфекцией, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения в лечении пикорнавирусной инфекции.

[0009] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации пикорнавируса, который может включать приведение клетки, инфицированной пикорнавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения с целью ингибирования репликации пикорнавируса.

[0010] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения норовирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий норовирусной инфекцией, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической

композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения в лечении норовирусной инфекции.

[0011] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации норовируса, который может включать приведение клетки, инфицированной норовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения с целью ингибирования репликации норовируса.

[0012] Эти и другие варианты осуществления более подробно описаны ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0013] Коронавирусы (Coronaviridae) представляют собой семейство оболочечных, положительно-полярных, одноцепочечных, сферических РНК-вирусов. Коронавирусы получили свое название за напоминающие корону шипики на своей поверхности. Семейство Coronaviridae включает два подсемейства — коронавирус (Coronavirus) и торовирус (Togovirus). Род Coronavirus имеет спиральный нуклеокапсид, а род Togovirus имеет трубчатый нуклеокапсид. Семейство вирусов Coronaviridae включает коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), SARS и SARS-CoV-2.

[0014] Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) (также называемая новой коронавирусной пневмонией или острым респираторным заболеванием 2019-nCoV) представляет собой инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом 2 вирусного тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) (также называемым новым коронавирусом 2019 или 2019-nCoV). Болезнь впервые обнаружена в декабре 2019 г. и распространилась по всему миру, вызвав пандемию. Симптомы COVID-19 включают высокую температуру, кашель, одышку, усталость, головную боль, потерю обоняния, заложенность носа, боль в горле, отхаркивание мокроты, боль в мышцах или суставах, озноб, тошноту, рвоту и диарею. В тяжелых случаях симптомы могут включать сложности при пробуждении, спутанность сознания, посинение лица и губ, отхаркивание крови, снижение количества лейкоцитов и почечную недостаточность. Осложнения могут включать пневмонию, вирусный сепсис, острое дыхательное расстройство и отказ почек.

[0015] COVID-19 особенно опасен для общественного здравоохранения. Вирус является очень заразным, и исследования в настоящее время указывают на то, что он может распространяться бессимптомными или предсимптомными носителями. Аналогичным образом, ранняя стадия заболевания прогрессирует достаточно медленно, и носители зачастую не осознают, что заразились, и это приводит к тому, что они заражают множество других людей. Комбинация легкости передачи COVID-19, высокой частоты госпитализаций у пациентов и частоты летальных исходов делает вирус значительным риском для общественного здравоохранения, особенно для стран, где нет системы здравоохранения, достаточно оснащенной для обеспечения поддерживающей терапии множества пациентов на уровне пандемии. Пока не существует вакцины или специфического противовирусного препарата от COVID-19, и, соответственно, существует острая необходимость в способах лечения или ухода.

[0016] SARS-CoV-2 не является единственным коронавирусом, который вызывает заболевание. Он представляет собой β -коронавирус, род коронавирусов, который включает другие патогены человека, включая SARS-CoV (вызывающий SARS агент), MERS-CoV (вызывающий MERS агент) и HCoV-OC43 (вызывающий обычную простуду агент). Инфекционная способность этих вирусов и тяжесть заболеваний, которые они вызывают, варьируются в широких пределах. β -коронавирус также может

проявляться в виде зоонозных инфекций, передающихся от людей и животным и наоборот. Кроме того, не являющиеся человеком виды, такие как верблюды, летучие мыши, тигры, приматы и кролики могут быть подвержены β -коронавирусу. Соответственно, существует острая потребность в способах лечения или ухода при множестве коронавирусов.

[0017] В настоящем описании предложены молекулы, эффективные против коронавирусов и особенно SARS-CoV-2, агента, вызывающего COVID-19 у людей. Соответственно, настоящее изобретение удовлетворяет потребность в данной области в соединениях, которые могут безопасно и эффективно лечить или предотвращать инфекции коронавирусом у людей.

[0018] Пикорнавирусы представляют собой семейство положительно-полярных, безоболочечных РНК-вирусов. Пикорнавирус имеет 60 идентичных субъединиц (вершин), которые содержат пять протомеров. Каждый протомер включает по одной копии четырех белков, названных VP1, VP2, VP3 и VP4. Существует несколько родов пикорнавирусов, включая энтеровирус (Enterovirus), афтовирус (Aphthovirus), кардиовирус (Cardiovirus) и гепатовирус (Hepatovirus). К энтеровирусам с известной способностью инфицировать человека, относятся, без ограничений, риновирус А, риновирус В, риновирус С, вирус коксаки А, вирус коксаки В и полиовирус. Специфического лечения пикорнавирусной инфекции не существует.

[0019] Норовирусы представляют собой одноцепочечные, положительно-полярные, безоболочечные РНК-вирусы, принадлежащие к семейству калицивирусов (Caliciviridae). Норовирусы часто распространяются фекально-оральным способом и являются обычной причиной гастроэнтерита. У инфицированных субъектов могут возникать тошнота, диарея без крови, рвота и/или боль в животе. У страдающих норовирусной инфекцией может возникнуть сильное обезвоживание, и им может потребоваться медицинская помощь. Как и в случае пикорнавирусной инфекции, для норовирусной инфекции не существует специфического лечения. Соответственно, существует потребность в соединениях, которые эффективно лечат или предотвращают пикорнавирусную и/или норовирусную инфекцию.

Определения

[0020] Если не определено иное, все применяемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области. Если не указано иное, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые даны ссылки в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Если не указано иное, при наличии множества определений для термина, представленного в настоящем документе, предпочтение отдается определениям, приведенным в данном разделе.

[0021] Если указано, что группа «необязательно замещена», эта группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из указанных заместителей. Аналогичным образом, если указано, что группа является «незамещенной или замещенной», если она замещена, заместитель (-и) может (могут) быть выбран (-ы) из одного или более указанных заместителей. Если заместители не указаны, то это означает, что группа, указанная как «необязательно замещенная» или «замещенная», может быть замещена одной или более группами (например, 1, 2 или 3), которые отдельно и независимо выбраны из дейтерия, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(алкила), гетероарил(алкила), гетероциклил(алкила), гидроксид, алкокси, ацил, циано, галоген, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксил, О-карбоксил, С-амидо(алкил), изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, азидо, силил, сульфенил, сульфинил, сульфонил, галогеналкил, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамидо, амина, монозамещенного амина и дизамещенного амина.

[0022] В контексте настоящего документа термин «C_a-C_b», где а и b представляют собой целые числа, обозначает количество атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или количество атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы. Это означает, что алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо циклоалкенила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероциклила может содержать от а до b атомов углерода включительно. Таким образом, например, группа

«C₁–C₄ алкил» относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, т. е. CH₃–, CH₃CH₂–, CH₃CH₂CH₂–, (CH₃)₂CH–, CH₃CH₂CH₂CH₂–, CH₃CH₂CH(CH₃)– и (CH₃)₃C–. Если в отношении алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклической группы не указаны значения a и b, следует подразумевать самый широкий диапазон, описанный в данных определениях.

[0023] В контексте настоящего документа термин «алкил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как «от 1 до 20», относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например, «от 1 до 20 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. п., до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает упоминание термина «алкил», в котором не задан числовой диапазон). Алкильная группа может также представлять собой алкил среднего размера, имеющий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также быть низшим алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть определена как «C₁–C₄ алкил» или с помощью подобных определений. Только в качестве примера, «C₁–C₄ алкил» указывает, что в алкильной цепи имеется от одного до четырех атомов углерода, т. е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопрпила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают, без ограничений, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0024] В контексте настоящего документа термин «алкенил» относится к алкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в прямой или разветвленной углеводородной цепи. Длина алкенила может варьироваться. Например, алкенил может представлять собой C₂₋₄ алкенил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₈ алкенил. К примерам алкенильных групп относятся алленильная, винилметильная и этенильная группы. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0025] В контексте настоящего документа термин «алкинил» относится к алкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в прямой или разветвленной углеводородной цепи. Длина алкинила может варьироваться. Например, алкинил может представлять собой C_{2-4} алкинил, C_{2-6} алкинил или C_{2-8} алкинил. К примерам алкинилов относятся этинил и пропинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0026] В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены вместе посредством конденсации или спиросоединения. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце (-ах), от 3 до 8 атомов в кольце (-ах) или от 3 до 6 атомов в кольце (-ах). Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Типичные алкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, но ни в коей мере не ограничиваются ими.

[0027] В контексте настоящего документа термин «циклоалкенил» относится к моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе, которая содержит одну или более двойных связей в по меньшей мере одном кольце; хотя при наличии более одной связи двойные связи не могут формировать полностью делокализованную пи-электронную систему по всем кольцам (в ином случае группа будет «арилом», как определено в настоящем документе). Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть соединены вместе посредством конденсации или спиросоединения. Циклоалкенил может содержать от 3 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 3 до 8 атомов в кольце (-ах). Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0028] В контексте настоящего документа термин «арил» относится к карбоциклической (все углероды) моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (включая конденсированные кольцевые системы, причем два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая имеет полностью делокализованную пи-электронную систему по всем кольцам. Число атомов углерода в арильной группе может различаться. Например, арильная группа может представлять собой C_6-C_{14} арильную группу, C_6-C_{10} арильную группу или C_6 арильную

группу. К примерам арильных групп относятся, без ограничений, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0029] В контексте настоящего документа термин «гетероарил» относится к моноциклической, бициклической и трициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной пи-электронной системой), которая содержит один или более гетероатомов (например, от 1 до 5 гетероатомов), т. е. к элементу, отличному от углерода, включая, без ограничений, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце (-ах) гетероарильной группы может различаться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце (-ах), от 5 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 5 до 6 атомов в кольце (-ах). Более того, термин «гетероарил» включает конденсированные кольцевые системы, в которых два кольца, таких как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. К примерам гетероарильных колец относятся, без ограничений, фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0030] В контексте настоящего документа термин «гетероциклил» относится к моноциклической, бициклической и трициклической кольцевой системе, в которой атомы углерода вместе с гетероатомами от 1 до 5 образуют упомянутую кольцевую систему. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, которые, однако, расположены таким образом, что полностью делокализованная пи-электронная система не распространяется на все кольца. Число атомов в кольце (-ах) гетероциклильной группы может различаться. Например, гетероциклильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце (-ах), от 5 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 5 до 6 атомов в кольце (-ах). Гетероатом (-ы) представляет (-ют) собой элемент (-ы), отличный (-ые) от углерода, включая, без ограничений, кислород, серу и азот.

Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильную или тиокарбонильную функциональные группы, так что в образование входит оксо-системы и тио-системы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Кроме того, любые азоты в гетероциклиле могут быть кватернизированы. Гетероциклильные группы могут быть незамещенными или замещенными. К примерам таких гетероциклильных групп относятся, без ограничений, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2H-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровая кислота, тиобарбитуровая кислота, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин *N*-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидион, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4H-пиран, тетрагидротиопиран, тиоморфолин, сульфоксид тиоморфолина, сульфен тиоморфолина и их бензоконденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилендиоксифенил).

[0031] В контексте настоящего документа термин «циклоалкил(алкил)» относится к циклоалкильной группе, присоединенной в качестве заместителя посредством низшей алкиленовой группы. Низший алкилен и циклоалкильная группа циклоалкила(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкил(алкильная) группа может быть незамещенной или замещенной.

[0032] В контексте настоящего документа термины «арил(алкил)» относятся к арильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и арильная группа арил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. К примерам относятся, без ограничений, бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).

[0033] В контексте настоящего документа термины «гетероарил(алкил)» относятся к гетероарильной группе, присоединенной как заместитель посредством

низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и гетероарильная группа гетероарил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. К примерам относятся, без ограничений, 2-тиенил(алкил), 3-тиенил(алкил), фурил(алкил), тиенил(алкил), пирролил(алкил), пиридил(алкил), изоксазолил(алкил), имидазолил(алкил) и их бензоконденсированные аналоги.

[0034] Термин «гетероциклил(алкил)» относится к гетероциклической группе, присоединенной в качестве заместителя посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая группа и гетероциклил гетероциклила(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. К примерам относятся, без ограничений, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазинан-4-ил(метил).

[0035] «Низшие алкиленовые группы» представляют собой линейные $-CH_2-$ прикрепляющие группы, формирующие связи для присоединения молекулярных фрагментов посредством их терминальных атомов углерода. К примерам относятся, без ограничений, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$) и бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Низшая алкиленовая группа может быть замещенной посредством замены одного или более атомов водорода низшей алкиленовой группы заместителем (-ями), перечисленным (-и) при определении термина «замещенные». Кроме того, если низшая алкиленовая группа замещена, низший алкилен может быть замещен посредством замены обоих атомов водорода у одного и того же углерода

циклоалкильной группой (например, ).

[0036] В контексте настоящего документа термин «алкокси» относится к формуле $-OR$, в которой R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. К не имеющему ограничительного характера перечню алкокси относятся метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензилокси. В некоторых случаях алкокси может представлять собой $-OR$, где R представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

[0037] В контексте настоящего документа термин «ацил» относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероарилу, гетероциклилу, арил(алкилу), гетероарил(алкилу) или гетероциклил(алкилу), присоединенным в качестве заместителей посредством карбонильной группы. К примерам относятся формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

[0038] В контексте настоящего документа термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают, без ограничений, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

[0039] В контексте настоящего документа термин «галогеналкокси» относится к О-алкильной группе и О-моноциклической циклоалкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают, без ограничений, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси, 2-фторизобутокси, хлорзамещенный циклопропил, фторзамещенный циклопропил, хлорзамещенный циклобутил и фторзамещенный циклобутил. В некоторых случаях галогеналкокси может представлять собой –OR, в которой R представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный 1, 2 или 3 галогенами. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

[0040] «Сульфенильная» группа относится к группе «–SR», в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

[0041] «Сульфинильная» группа относится к группе «–S(=O)–R», в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

[0042] «Сульфонильная» группа относится к группе « SO_2R », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

[0043] «О-карбоксии» группа относится к группе « $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ », в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. О-карбоксии может быть замещенным или незамещенным.

[0044] Термины «сложный эфир» и «С-карбоксии» относятся к группе « $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Сложный эфир и С-карбоксии могут быть замещенными или незамещенными.

[0045] «Тиокарбонильная» группа относится к группе « $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

[0046] «Тригалогенметансульфонильная» группа относится к группе « X_3CSO_2- », в которой каждый X представляет собой галоген.

[0047] «Тригалогенметансульфонамидо» группа относится к группе « $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », в которой каждый X представляет собой галоген, а R_A представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), (гетероарил)алкил или гетероциклил(алкил).

[0048] В контексте настоящего документа термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

[0049] В контексте настоящего документа термин «гидрокси» относится к группе $-\text{OH}$.

[0050] «Циано» группа относится к группе « $-\text{CN}$ ».

[0051] В контексте настоящего документа термин «азидо» относится к группе $-\text{N}_3$.

[0052] «Изоцианато» группа относится к группе « $-\text{NCO}$ ».

[0053] «Тиоцианато» группа относится к группе « $-\text{SCN}$ ».

[0054] «Изотиоцианато» группа относится к группе « $-\text{NCS}$ ».

[0055] «Меркапто» группа относится к группе « $-\text{SH}$ ».

[0056] «Карбонил» группа относится к группе « $-C(=O)-$ ».

[0057] «S-сульфонамидо» группа относится к группе « $-SO_2N(R_A R_B)$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

[0058] «N-сульфонамидо» группа относится к группе « $RSO_2N(R_A)-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

[0059] «O-карбамильная» группа относится к группе « $-OC(=O)N(R_A R_B)$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0060] «N-карбамильная» группа относится к группе « $ROC(=O)N(R_A)-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0061] «O-тиокарбамильная» группа относится к группе « $-OC(=S)N(R_A R_B)$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0062] «N-тиокарбамильная» группа относится к группе « $ROC(=S)N(R_A)-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0063] «С-амидо» группа относится к группе « $-C(=O)N(R_A R_B)$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). С-амидо может быть замещенным или незамещенным.

[0064] «N-амидо» группа относится к группе « $RC(=O)N(R_A)-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

[0065] Термин «монозамещенный амин» относится к « $-NHR_A$ », в котором R_A может независимо представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Монозамещенный амин может быть замещенным или незамещенным. В некоторых случаях монозамещенный амин может представлять собой $-NHR_A$, в котором R_A может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный или замещенный бензил.

[0066] Термин «дизамещенный амин» относится к « $-NR_A R_B$ », в котором R_A и R_B могут независимо могут независимо представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Монозамещенный амин может быть замещенным или незамещенным. В некоторых случаях монозамещенный амин может представлять собой $-NR_A R_B$, в котором R_A и R_B могут независимо представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный или замещенный бензил.

[0067] «Кетоамидная» группа относится к группе $-C(=O)-C(=O)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Кетоамид может быть замещенным или незамещенным.

[0068] В контексте настоящего документа термин «атом галогена» или «галоген» означает любой из радиостабильных атомов столбца 7 периодической таблицы элементов, такой как фтор, хлор, бром и йод.

[0069] Там, где число заместителей не указано (например, галогеналкил), может присутствовать один или более заместителей. Например, «галогеналкил» может включать один или более одинаковых или разных галогенов. В качестве другого примера, «C₁–C₃ алкоксифенил» может включать одну или более одинаковых или разных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

[0070] В настоящем документе аббревиатуры названий любых защитных групп, аминокислот и других соединений приведены, если не указано иное, в соответствии с их стандартным использованием, общепризнанными аббревиатурами или требованиями комиссии Международного союза теоретической и прикладной химии по биохимической номенклатуре (см. Biochem. 11:942–944 (1972)).

[0071] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, которая не вызывает значимого раздражения в организме, в который ее вводят, и не подавляет биологическое действие и свойства соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой соль присоединения кислоты соединения. Фармацевтические соли могут быть получены в результате реакции соединения с неорганическими кислотами, такими как галогенводородная кислота (например, соляная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены в результате реакции соединения с органической кислотой, такой как алифатические или ароматические карбоновые или сульфоновые кислоты, например с муравьиной, уксусной, янтарной, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, никотиновой, метансульфоновой, этансульфоновой, п-толуолсульфоновой, салициловой или нафталинсульфоновой кислотой. Фармацевтические соли также могут быть получены в результате реакции соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, например натриевая соль или калиевая соль, соль щелочноземельного металла, например кальциевая или магниевая соль, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-

глюкамин, трис(гидроксиетил)метиламин, C₁–C₇ алкиламин, циклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин, и солей аминокислот, таких как аргинин и лизин.

[0072] Используемые в настоящей заявке термины и фразы, а также их вариации, в особенности в прилагаемой формуле изобретения, если явным образом не указано иное, следует считать ничем не ограниченными, а не имеющими ограничительный характер. В качестве примеров вышеупомянутого термин «включая» следует интерпретировать как «включая, без ограничений» или т. п.; в контексте настоящего документа термин «содержащий» представляет собой синоним терминов «включая», «включающий» или «характеризуется», является включающим или ничем не ограниченным и не исключает дополнительных неуказанных элементов или стадий способа; термин «имеющий» следует интерпретировать как «имеющий по меньшей мере»; термин «включает» следует интерпретировать как «включает, без ограничений»; термин «пример» используется для предоставления примерных экземпляров обсуждаемого элемента, а не для создания его исчерпывающего или ограничивающего перечня. Кроме того, термин «содержащий» следует интерпретировать как синоним фраз «имеющий по меньшей мере» или «включающий по меньшей мере». В контексте соединения, композиции или устройства термин «содержащий» означает, что соединение, композиция или устройство включает по меньшей мере указанные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты.

[0073] В отношении применения по существу любых вариантов множественного и/или единственного числа для терминов в настоящем документе специалисты в данной области могут изменять множественное число на единственное и/или единственное число на множественное в соответствии с требованиями контекста и/или применения. В настоящем документе различные комбинации единственного/множественного числа для ясности могут быть указаны явным образом. Употребление единственного числа не исключает множественности.

[0074] Следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или более хиральных центров, каждый центр может независимо иметь (R)-конфигурацию, или (S)-конфигурацию, или их смесь, если абсолютная стехиометрия явным образом не указана. Следовательно, предложенные в

настоящем документе соединения могут быть энантиомерно чистыми, энантиомерно обогащенными, могут представлять собой рацемическую смесь, могут быть диастереоизомерно чистыми, диастереоизомерно обогащенными или могут представлять собой стереоизомерическую смесь. Кроме того, следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем одну или более двойных связей, создающих геометрические изомеры, которые могут быть обозначены как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z или их смесь. Аналогично следует понимать, что в любом описанном соединении также предполагается включение всех таутомерных форм.

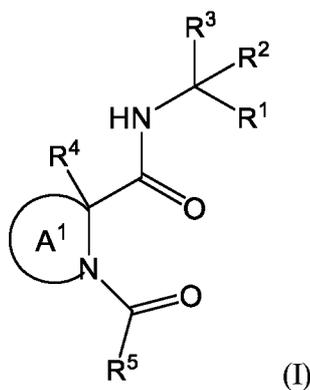
[0075] Следует понимать, что при наличии незаполненных валентностей в описанных в настоящем документе соединениях эти валентности следует заполнять атомами водорода или его изотопами, например, водородом-1 (протием) и водородом-2 (дейтерием).

[0076] Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть изотопно-мечеными. Замена изотопами, такими как дейтерий, может давать определенные преимущества при лечении благодаря большей метаболической стабильности, такие как, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или потребность в меньшей дозе. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп упомянутого элемента. Например, в структуре соединения может быть явно описан атом водорода или его присутствие в структуре соединения может подразумеваться. В любом месте соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, без ограничений, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Следовательно, в настоящем документе ссылка на соединение охватывает все потенциальные изотопные формы, если из контекста явным образом не следует иное.

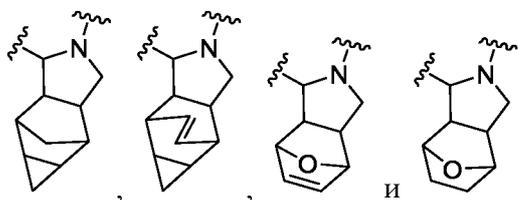
[0077] Если предложен диапазон значений, следует понимать, что в варианты осуществления включены верхний и нижний пределы, а также любое промежуточное значение между верхним и нижним пределами.

Соединения

[0078] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

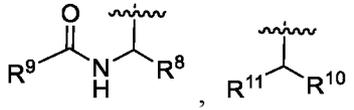


где: кольцо A^1 может представлять собой



, при этом кольцо A^1 может быть необязательно замещено одним или более фрагментами, независимо выбранными из $=O$, $=CH_2$, дейтерия, галогена, гидроксигруппы, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного C_{2-4} алкенила и незамещенного или замещенного C_{3-6} моноциклического циклоалкила; R^1 может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C_{2-5} алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$, $-CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$ и $-C(=O)CH_2-O-(P(=O)(OR^7)_2)$; каждый R^6 и каждый R^7 могут независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил (C_{1-4} алкил); R^2 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^3 может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл (C_{1-4} алкил), незамещенный или

замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(С₁₋₄ алкил) или незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(С₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R⁵ может

представлять собой , замещенный моноциклический С₃₋₆ циклоалкил или замещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл; R⁸ и R¹⁰ могут быть независимо выбраны из незамещенного или замещенного С₂₋₆ алкила, незамещенного или замещенного С₂₋₆ алкенила, незамещенного или замещенного С₂₋₆ алкинила, незамещенного или замещенного моноциклического С₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического С₅₋₈ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 4-6-членного гетероцикла и незамещенного моноциклического С₃₋₆ циклоалкил(СН₂)-, причем если С₂₋₆ алкил замещен, то С₂₋₆ алкил может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, циано, незамещенного или замещенного моноциклического С₃₋₆ циклоалкила, незамещенного С₁₋₄ алкокси и незамещенного С₁₋₄ галогеналкокси, или С₂₋₆ алкил замещен 1-13 раз дейтерием; при этом если С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, моноциклический С₃₋₆ циклоалкил, бициклический С₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4-6-членный гетероцикл замещены, то С₂₋₆ алкенил, С₂₋₆ алкинил, моноциклический С₃₋₆ циклоалкил, бициклический С₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4-6-членный гетероцикл могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного С₁₋₄ алкила, незамещенного С₂₋₄ алкенила, незамещенного С₂₋₄ алкинила, незамещенного С₁₋₄ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического С₃₋₆ циклоалкила и незамещенного С₁₋₄ алкокси; R⁹ может быть выбран из незамещенного или замещенного С₁₋₆ алкила, незамещенного или замещенного С₁₋₆ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического С₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического С₅₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила и незамещенного или замещенного моноциклического гетероцикла, причем замещенный С₁₋₆ алкил замещен 1 или 2 раза незамещенным С₁₋₄ алкокси, при этом замещенный моноциклический С₃₋₆ циклоалкил замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного С₁₋₄ алкила, незамещенного С₁₋₄ алкокси,

незамещенного C₁₋₄ галогеналкила и незамещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, и при этом замещенный C₁₋₆ галогеналкил замещен 1 или 2 раза незамещенным C₁₋₄ алкокси; а R¹¹ может представлять собой необязательно замещенный моноциклический 4-6-членный гетероцикл, -(NH)_m-необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил, -O-необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, -O-необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил и -O-необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил(C₁₋₄ алкил), причем m может быть равно 0 или 1.

[0079] Заместитель R¹ может представлять собой различные фрагменты. В некоторых вариантах осуществления R¹ может представлять собой незамещенный кетоамид. В некоторых вариантах осуществления R¹ может представлять собой замещенный кетоамид. Кетоамид может иметь структуру -C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}. В некоторых вариантах осуществления R¹ может представлять собой ацил, например R¹ может представлять собой -C(=O)H, -C(=O)(незамещенный C₁₋₄ алкил), -C(=O)(незамещенный или замещенный бензил), -C(=O)(незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил) или -C(=O)(незамещенный или замещенный бициклический гетероарил). В некоторых вариантах осуществления R¹ может представлять собой замещенный ацил. Ацил для R¹ может иметь структуру -C(=O)R^{y2}. Если ацил замещен, возможные группы, которые могут присутствовать на ациле, включают гидроксильную, замещенную или незамещенную алкокси (например, -O-(незамещенный C₁₋₄ алкил), -O-(незамещенный C₃₋₆ циклоалкил), замещенную или незамещенную фенокси или замещенную или незамещенную бензилокси) или -O-(C=O)-(незамещенный C₁₋₆ алкил). В некоторых вариантах осуществления R¹ может представлять собой незамещенный -C(=O)-N-сульфонамидо.

[0080] R^{y1}, R^{y2} и R^{z1} могут представлять собой разнообразные группы. В некоторых вариантах осуществления R^{y1}, R^{y2} и R^{z1} могут быть независимо выбраны из водорода, C₁₋₈ алкила, C₂₋₈ алкенила, C₂₋₈ алкинила, C₃₋₈ циклоалкила (такого как моноциклический C₃₋₈ циклоалкил), C₃₋₈ циклоалкенила (такого как моноциклический C₃₋₈ циклоалкенил), арила (такого как фенил или нафтил), гетероарила (включая моноциклический или бициклический гетероарил), гетероцикла (такого как моноциклический или бициклический гетероцикл), арил(алкила) (такого как бензил),

гетероарил(алкила) (включая моноциклический гетероарил(CH₂)– и моноциклический (гетероарил(CH₂CH₂)–) или гетероциклил(алкил) (такой как моноциклический гетероциклил(CH₂)– и моноциклический гетероциклил(CH₂CH₂)–), причем каждая из вышеупомянутых групп R^{y1}, R^{y2} и R^{z1} может быть незамещенной или замещенной. В некоторых вариантах осуществления R^{y1}, R^{y2} и R^{z1} могут быть независимо выбраны из H, C₁₋₈ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила (включая –CF₃, –CCl₃, –CHF₂, –C(CH₃)F₂, –CHCl₂, –CH₂F, –CH(CH₃)F, –CH₂CF₃, –CH₂Cl, –CH₂CH₂F, –CH₂CH₂Cl, –CH₂CH₂CH₂F и –CH₂CH₂CH₂Cl), –C₁₋₄ алкил(OH) (включая –CH₂OH, –CH₂CH₂OH и –CH(CH₃)OH), –C₁₋₄ алкил(C₁₋₄ алкокси) (например, –CH₂O(незамещенный C₁₋₄ алкил) и –CH₂CH₂O(незамещенный C₁₋₄ алкил)), –C₁₋₄ алкил–O–(моноциклического C₃₋₆ циклоалкила) (например, –CH₂O(моноциклический C₃₋₆ циклоалкил), –CH₂CH₂O(моноциклический C₃₋₆ циклоалкил)), –C₁₋₄ алкил–O–(фенила) (например, –CH₂O(фенил) и –CH₂CH₂O(фенил)), –C₁₋₄ алкил–O–(5–6-членного моноциклического гетероарила) (например, –CH₂O(5–6-членный моноциклический гетероарил) и –CH₂CH₂O(5–6-членный моноциклический гетероарил)), –C₁₋₄ алкил–O–(5–6-членного моноциклического гетероциклила) (например, –CH₂O(5–6-членный моноциклический гетероциклил) и –CH₂CH₂O(5–6-членный моноциклический гетероциклил)), –C₁₋₄ алкил–O–(моноциклического C₃₋₆ циклоалкил(C₁₋₄ алкила) (например, –C₁₋₄ алкил–O–CH₂–(моноциклический C₃₋₆ циклоалкил) и –C₁₋₄ алкил–O–CH₂CH₂–(моноциклический C₃₋₆ циклоалкил)), –C₁₋₄ алкил–O–(бензила) (например, –CH₂O(бензил) и –CH₂CH₂O(бензил)), –C₁₋₄ алкил–O–(5–6-членного моноциклического гетероарил(C₁₋₄ алкила), –C₁₋₄ алкил–O–(5–6-членного моноциклического гетероциклил(C₁₋₄ алкила), –C₁₋₄ алкил–O(C=O)(незамещенного C₁₋₆ алкила) (например, –CH₂O(C=O)(незамещенный C₁₋₆ алкил)), моноциклического C₃₋₈ циклоалкила (такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил), моноциклического гетероарила (такого как имидазол, 1,3,4-оксадиазол и пиридинил), моноциклического гетероциклила (например, тетрагидрофуран и тетрагидропиран), бициклического гетероарила (например, бензотиазол, бензоимидазол и бензооксазол), бициклического гетероциклила, моноциклического C₃₋₆ циклоалкил(алкила), арил(алкила) (такого как бензил), гетероарил(алкила) (например, моноциклический гетероарил–(CH₂)–, такой как пиридинил–(CH₂)–) и гетероциклил(алкила) (например,

моноциклический гетероцикл $-(CH_2)-$, причем каждая из вышеупомянутых групп R^{y1} , R^{y2} и R^{z1} может быть незамещенной или замещенной.

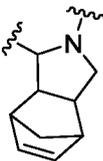
[0081] В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-O-C(=O)R^{y2}$, причем R^{y2} может представлять собой $-C_{1-4}$ алкил(OH) (такой как $-CH_2OH$). В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$; причем R^{y1} может представлять собой H; а R^{z1} может представлять собой любой из фрагментов, перечисленных для R^{z1} в предшествующем абзаце. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$; причем R^{y1} может представлять собой H; а R^{z1} может представлять собой моноциклический C_3-8 циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил).

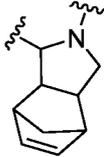
[0082] В R^1 могут присутствовать пролекарственные формы и фосфатсодержащие фрагменты. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$. В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$, в котором каждый R^6 может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил). В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^7)_2)$, в котором каждый R^7 может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил). К другим примерам групп R^6 и R^7 относятся метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (с прямой и разветвленной цепью), гексил (с прямой и разветвленной цепью), этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, хлорметил, фторметил, дифторметил, дихлорметил, трифторметил, трихлорметил, незамещенный или замещенный фенил и незамещенный или замещенный бензил.

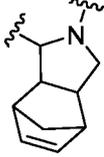
[0083] В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой циано. В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой незамещенный C_{2-5} алкинил. В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой

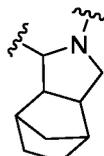
замещенный C₂₋₅ алкинил. C₂₋₅ алкинил может иметь различные структуры. Например, C₂₋₅ алкинил может иметь структуру –(CH₂)₁–C₂₋₄ алкинил или –(CH₂)₂–C₂₋₃ алкинил.

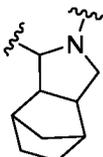
[0084] Как описано в настоящем документе, кольцо A¹ может представлять

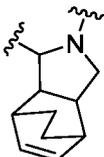
собой , причем кольцо A¹ может быть необязательно замещенным. В некоторых

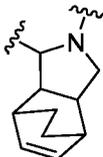
вариантах осуществления кольцо A¹ может представлять собой незамещенный . В других вариантах осуществления кольцо A¹ может представлять собой замещенный

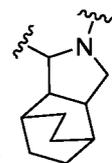
. В других вариантах осуществления кольцо A¹ может представлять собой

незамещенный . В других вариантах осуществления кольцо A¹ может

представлять собой замещенный . В некоторых вариантах осуществления

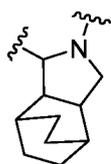
кольцо A¹ может представлять собой незамещенный . В других вариантах

осуществления кольцо A¹ может представлять собой замещенный . В других

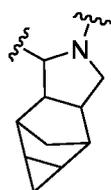


вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный

. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой замещенный

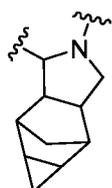


. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой



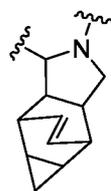
незамещенный

. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может



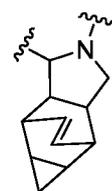
представлять собой замещенный

. В других вариантах осуществления кольцо



A^1 может представлять собой незамещенный

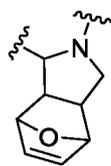
. В других вариантах



осуществления кольцо A^1 может представлять собой замещенный

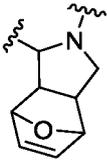
. В

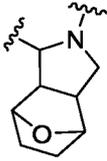
некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой

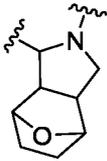


незамещенный

. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может

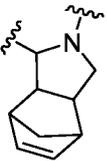
представлять собой замещенный . В других вариантах осуществления кольцо

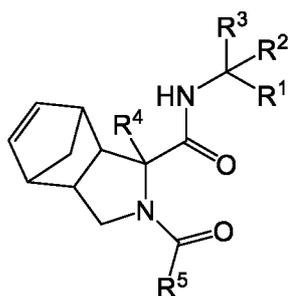
A¹ может представлять собой незамещенный . В других вариантах

осуществления кольцо A¹ может представлять собой замещенный .

Специалистам в данной области понятно, что азот, показанный в каждой из кольцевых структур кольца A¹, соответствует кольцевому азоту, показанному в формуле (I), а

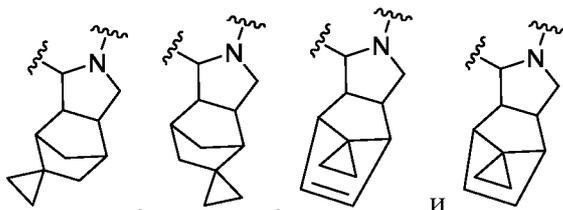
углерод, смежный с кольцевым азотом с , соответствует углероду, к которому присоединен R⁴. Например, специалистам в данной области будет понятно, что если

кольцо A¹ представляет собой , то соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может иметь следующую структуру:

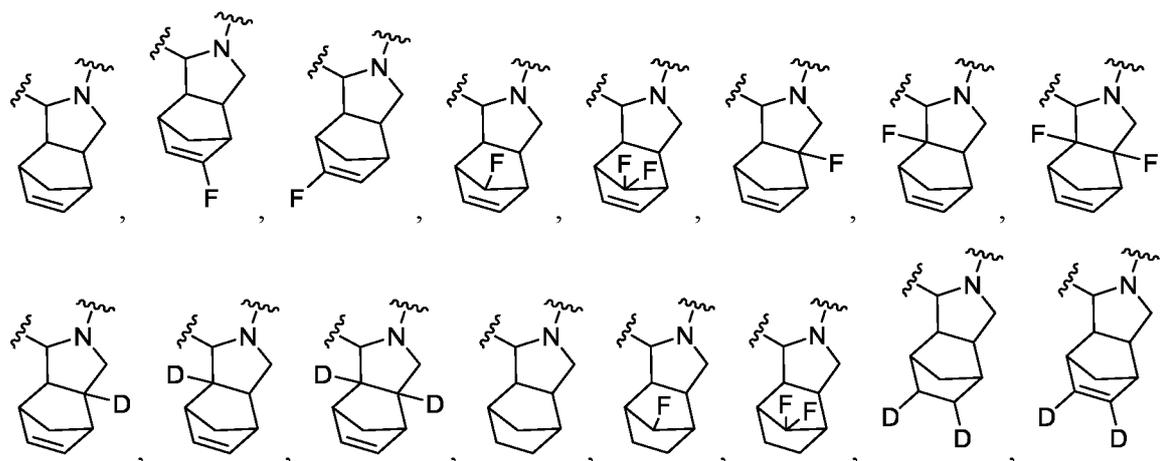


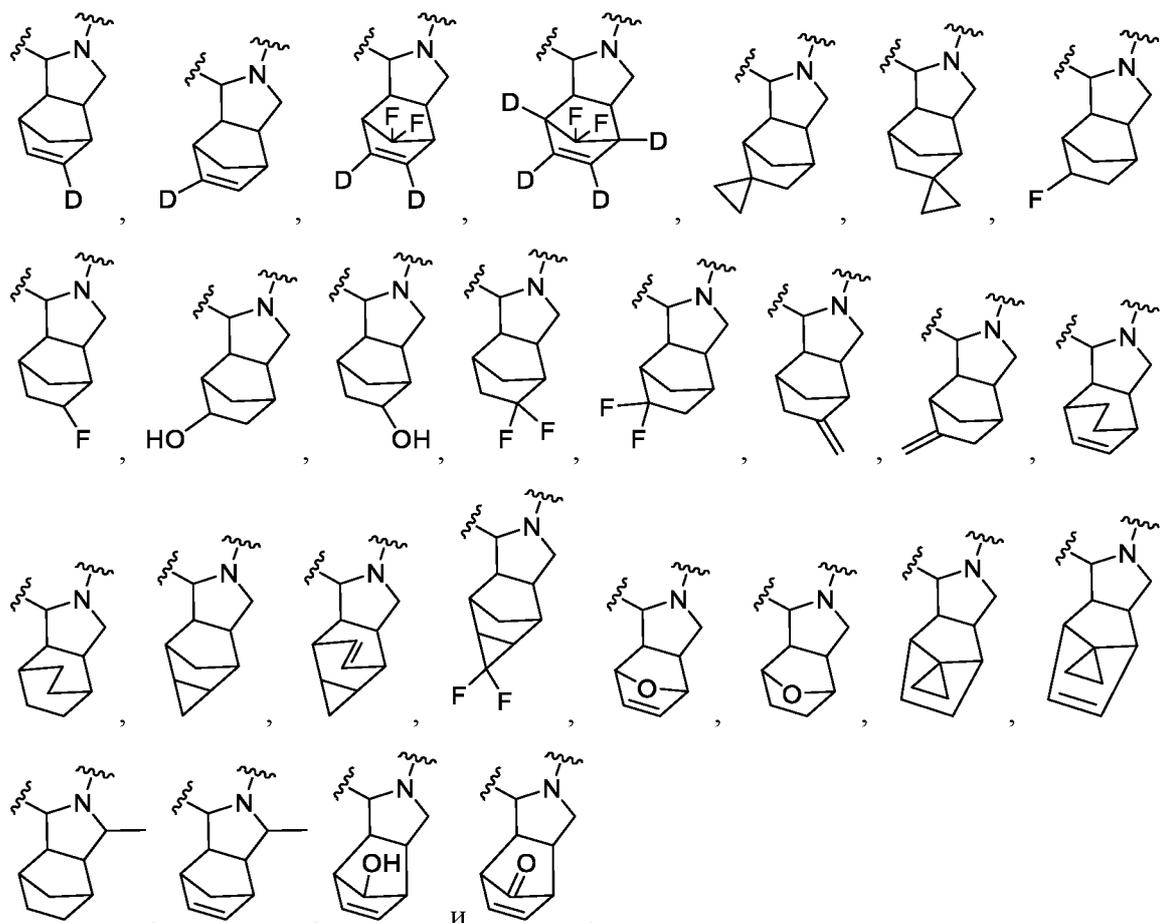
[0085] Как представлено в настоящем документе, кольцо A¹ может быть замещено одним или более фрагментами, независимо выбранными из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидроксид, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила. К примерам приемлемых заместителей, которые могут

присутствовать в кольце A¹, относятся галоген (такой как F или Cl), незамещенный C₁₋₄ алкил (такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), незамещенный C₁₋₄ галогеналкил (включая -CF₃, -CCl₃, -CHF₂, -C(CH₃)F₂, -CHCl₂, -CH₂F, -CH(CH₃)F, -CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂F и -CH₂CH₂CH₂Cl), незамещенный C₂₋₄ алкенил (такой как этенил, пропенил и бутенил) и незамещенный или замещенный C₃₋₆ моноциклический циклоалкил (такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил). Если кольцо A¹ замещено незамещенным или замещенным C₃₋₆ моноциклическим циклоалкилом, то незамещенный или замещенный C₃₋₆ моноциклический циклоалкил может заменять один водород. В некоторых вариантах осуществления незамещенный или замещенный C₃₋₆ моноциклический циклоалкил может заменять два водорода кольца A¹, так что незамещенный или замещенный C₃₋₆ моноциклический циклоалкил соединен с кольцом A¹ посредством спиросоединения. К примерам незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила, заменяющего два водорода кольца A¹, относятся



следующие: , , и , причем каждый может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем документе. К примерам кольца A¹ относятся, без ограничений, следующие:



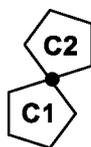


[0086] В некоторых вариантах осуществления R^4 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^4 может представлять собой дейтерий. В других вариантах осуществления R^4 может представлять собой галоген (такой как фтор или хлор).

[0087] Как представлено в настоящем документе, R^3 может представлять собой неводородный заместитель, выбранный из незамещенного или замещенного моноциклического азотсодержащего гетероциклил(C_{1-4} алкила) и незамещенного или замещенного моноциклического азотсодержащего гетероциклил(C_{1-4} алкила). В некоторых вариантах осуществления R^3 может представлять собой незамещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил). В других вариантах осуществления R^3 может представлять собой замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил). В других вариантах осуществления R^3 может представлять собой незамещенный бициклический азотсодержащий гетероциклил(C_{1-4}

алкил). В других вариантах осуществления R^3 может представлять собой замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил). Если R^3 представляет собой бициклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил), два кольца бициклического гетероцикла могут быть соединены путем конденсации (включая мостиковое соединение) или спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления R^3 может представлять собой незамещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил (C₁₋₄ алкил). В других вариантах осуществления R^3 может представлять собой замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил (C₁₋₄ алкил).

[0088] Специалистам в данной области понятно, что если два кольца соединены спиросоединением, то эти два кольца соединены одним кольцевым атомом.



Например, в структуре кольца C1 и C2 соединены посредством спиросоединения. Когда два кольца, описанные в настоящем документе, соединены путем конденсации, то эти два кольца соединены двумя или более кольцевыми атомами. В некоторых случаях два кольца могут быть соединены двумя смежными кольцевыми атомами. Например, кольца D1 и D1 соединены путем конденсации двух смежных

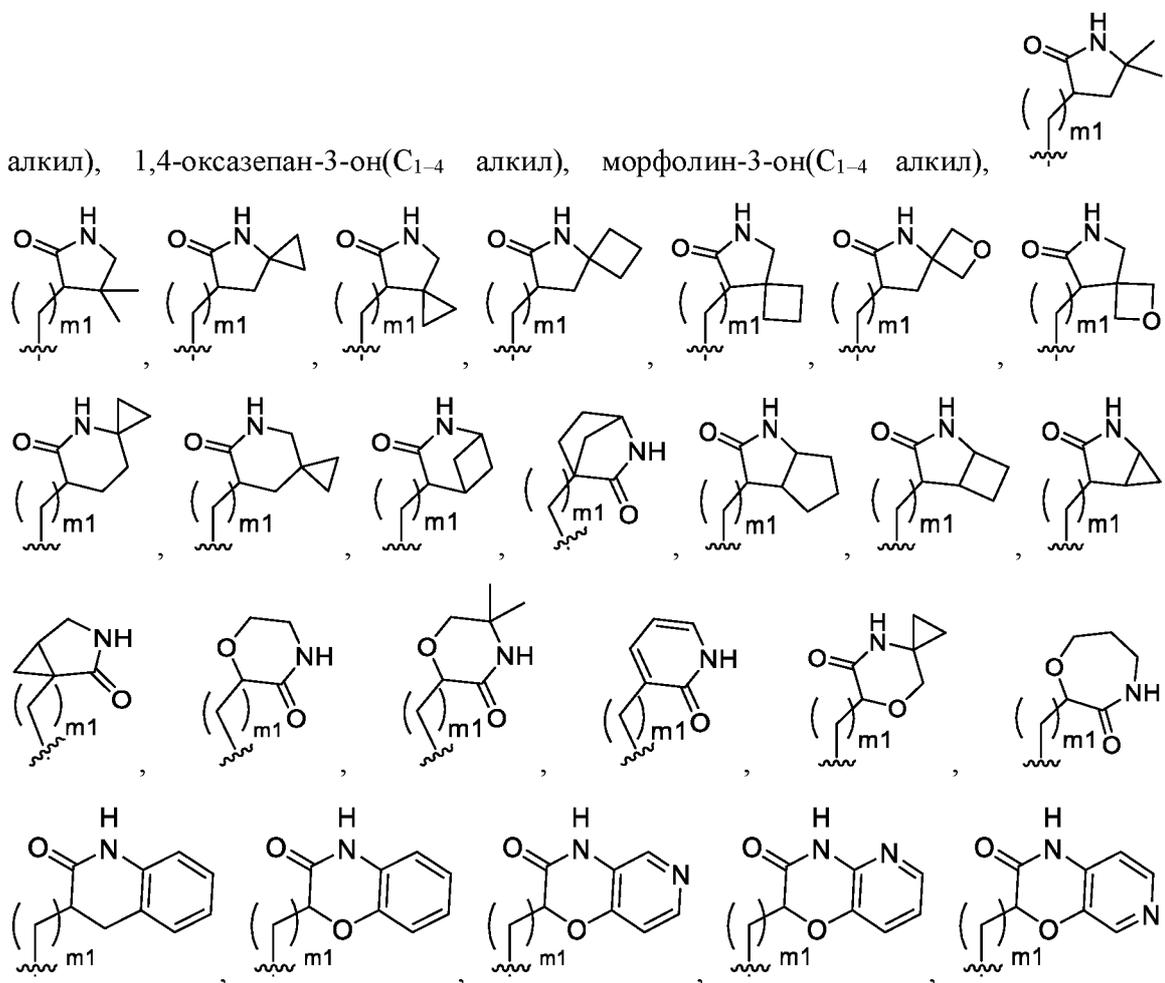


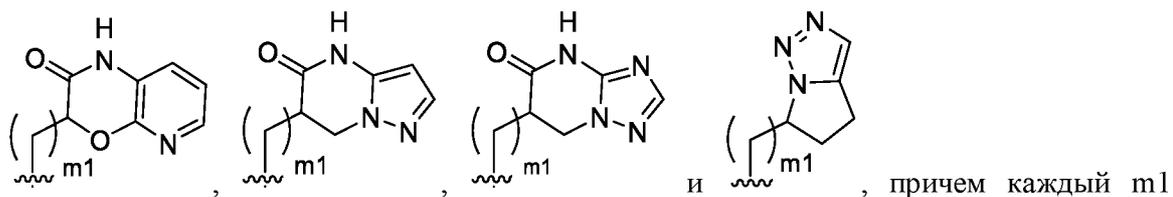
кольцевых атомов. В некоторых случаях два кольца, описанные в настоящем документе, могут быть соединены тремя или более атомами, общими для



двух колец. Следующая структура: представляет собой пример двух колец, соединенных тремя или более атомами кольца. Если два кольца соединены тремя или более атомами кольца, три или более атомов кольца, соединяющих два кольца, называются специалистами в данной области «мостиковыми» атомами. Дополнительно специалистам в данной области будет понятно, на основании описания, представленного в настоящем документе, что два кольца, соединенных «мостиковым» способом, представляют собой пример двух колец, соединенных путем конденсации.

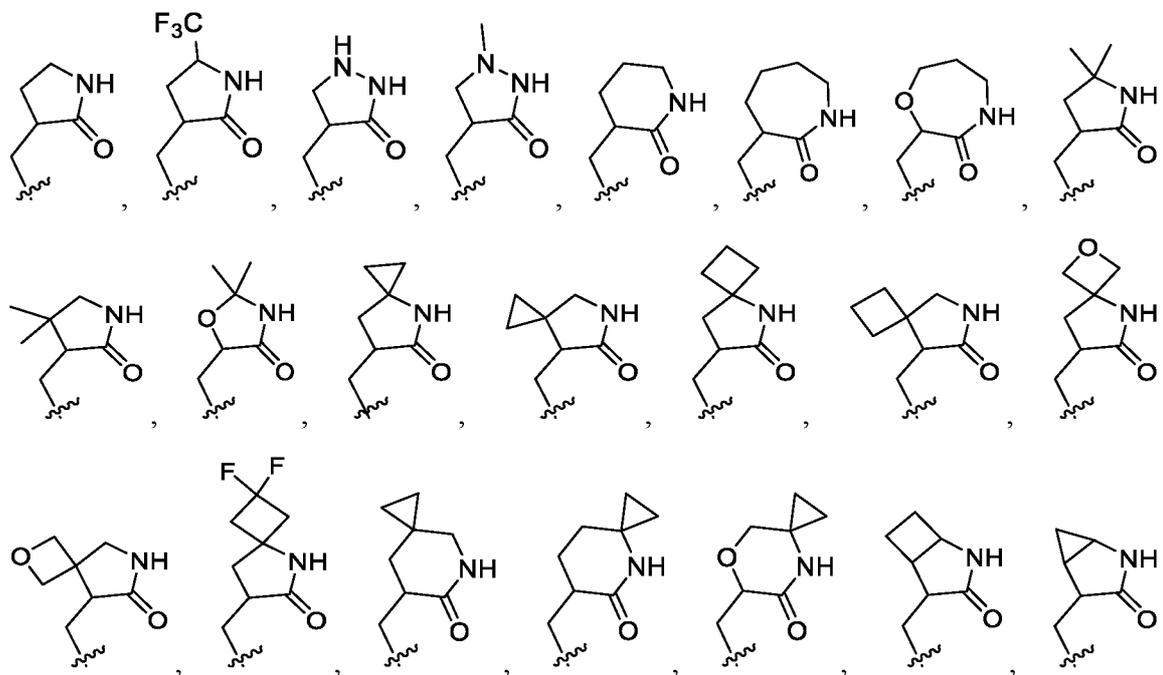
[0089] Число атомов кольца для моноциклического и бициклического азотсодержащего гетероциклил(C₁₋₄ алкила) может варьироваться. К не имеющим ограничительного характера примерам относятся незамещенный или замещенный 5-членный моноциклический азотсодержащий гетероциклил(C₁₋₄ алкил), 6-членный моноциклический азотсодержащий гетероциклил(C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный 9-членный бициклический азотсодержащий гетероциклил(C₁₋₄ алкил) и 10-членный бициклический азотсодержащий гетероциклил(C₁₋₄ алкил). К примерам приемлемых групп R³ относятся следующие: азепан-2-он(C₁₋₄ алкил), имидазолидин-2-он(C₁₋₄ алкил), тетрагидропиримидин-2-он(C₁₋₄ алкил), пирролидин-2-он(C₁₋₄ алкил), пиперидин-2-он(C₁₋₄ алкил), пиразолидин-3-он(C₁₋₄ алкил), оксазолидин-4-он(C₁₋₄

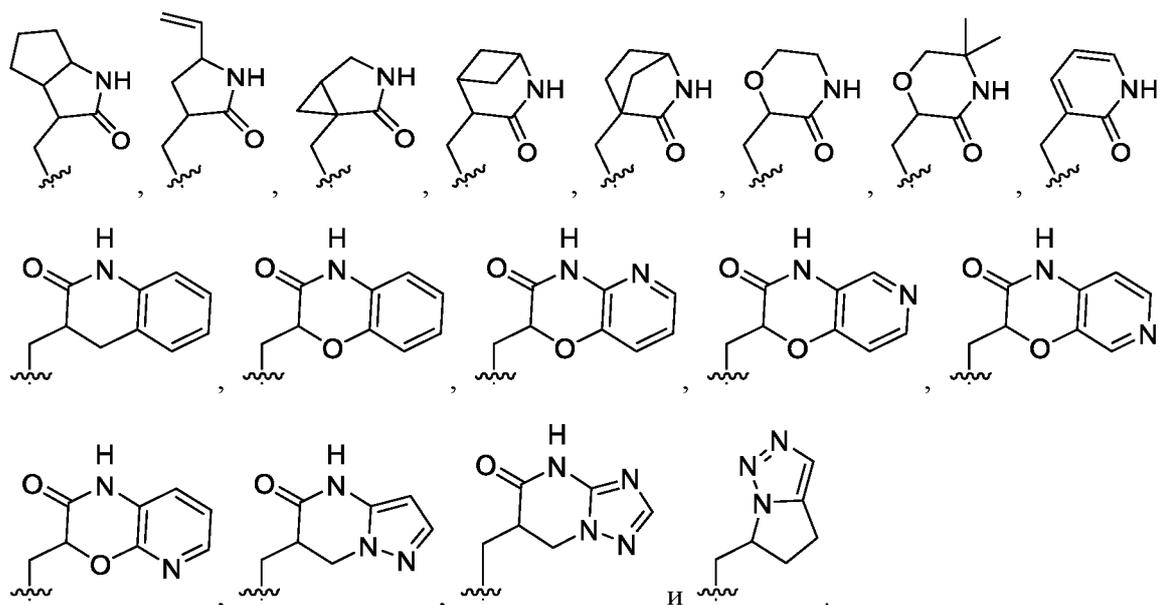




может независимо представлять собой 1, 2, 3 или 4 (включая замещенные или незамещенные варианты вышеупомянутых). Группы R^3 , предложенные в настоящем документе, могут быть замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из перечисленных для «необязательно замещенных». В некоторых вариантах осуществления группа R^3 , представленная в настоящем документе, может быть замещена одним или более фрагментами, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксид, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного C_{1-4} алкокси, амина, $-(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})-O-P-(OH)_2$ (такой как $-CH_2-O-P-(OH)_2$) и $-(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})-O-P-(O(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил}))_2$ (такой как $-CH_2-O-P-(OCH_3)_2$).

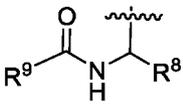
[0090] К не имеющим ограничительного характера примерам фрагментов R^3 относятся следующие:





[0091] В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой дейтерий. В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой галоген (например, фтор или хлор).

[0092] Как представлено в настоящем документе, R^5 может представлять

собой . В некоторых вариантах осуществления R^9 может представлять собой незамещенный C_{1-6} галогеналкил. Например, R^9 может представлять собой $-CF_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2F$ и $-CH_2CH_2CH_2Cl$. В некоторых вариантах осуществления R^9 может представлять собой $-CF_3$. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой замещенный C_{1-6} галогеналкил, где C_{1-6} галогеналкил может быть замещен 1 или 2 раза незамещенным C_{1-4} алкокси. Если C_{1-6} галогеналкил замещен 1 или 2 незамещенными C_{1-4} алкокси, то один или более атомов водорода в C_{1-6} галогеналкиле может быть заменен на незамещенный C_{1-4} алкокси (такой как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси). К примерам C_{1-6} галогеналкилов, замещенных незамещенным C_{1-4} алкокси, относятся $-C(OCH_3)F_2$, $-C(OCH_3)Cl_2$, $-CH(OCH_3)F$, $-C(OCH_3)(CH_3)F$, $-CH(OCH_3)CF_3$, $-$

$C(OCH_3)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH(OCH_3)CF_3$, $-CH_2C(OCH_3)(CH_3)CF_3$, $-CH(OCH_3)Cl$, $-CH_2CH(OCH_3)F$, $-CH_2CH(OCH_3)Cl$, $-CH_2CH_2CH(OCH_3)F$ и $-CH_2CH_2CH(OCH_3)Cl$. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (линейный или разветвленный) или гексил (линейный или разветвленный). В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой C_{1-6} алкил, замещенный 1 или 2 раза незамещенным C_{1-4} алкокси. Если C_{1-6} алкил замещен незамещенным C_{1-4} алкокси, то водород в C_{1-6} алкиле может быть замещен на незамещенный C_{1-4} алкокси, например, описанный в настоящем документе. К не имеющему ограничительного характера перечню C_{1-6} алкилов, замещенных 1 или 2 раза незамещенным C_{1-4} алкокси, относятся $-CH_2(OCH_3)$, $-CH(OCH_3)_2$, $-CH(CH_3)(OCH_3)$ и $-C(CH_3)_2(OCH_3)$. В некоторых вариантах осуществления R^9 может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил. В качестве R^9 могут присутствовать разнообразные незамещенные или замещенные моноциклические гетероарилы. Например, гетероарил может представлять собой 5- или 6-членный гетероарил, который включает 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из азота (N), кислорода (O) и серы (S). К примерам гетероариллов для незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила относятся, без ограничений, фуран, изоксазол, изотиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин и пиразин. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл. К не имеющему ограничительного характера перечню моноциклических гетероциклов для R^9 относятся оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пирролидин, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, пиперидин и морфолин. В замещенном гетероариле и/или замещенном гетероцикле R^9 могут присутствовать разнообразные заместители. Например, гетероарил может быть замещен 1, 2 или 3 раза фрагментом, выбранным из галогена, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{1-6} галогеналкила и незамещенного C_{1-6} алкокси. Приемлемые галогены, незамещенные C_{1-6} алкилы, незамещенные C_{1-6} галогеналкилы и незамещенные C_{1-6} алкокси описаны в настоящем документе.

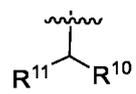
[0093] В некоторых вариантах осуществления R^9 может представлять собой незамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил,

циклопентил и циклогексил. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой галогензамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой моноциклический C_{3-6} циклоалкил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкилом. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой моноциклический C_{3-6} циклоалкил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^9 может представлять собой моноциклический C_{3-6} циклоалкил, замещенный незамещенным C_{2-4} алкенилом. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой моноциклический C_{3-6} циклоалкил, замещенный незамещенным C_{1-4} галогеналкилом. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой моноциклический C_{3-6} циклоалкил, замещенный незамещенным моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, таким как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^9 может представлять собой незамещенный бициклический C_{5-6} циклоалкил. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой замещенный бициклический C_{5-6} циклоалкил. Два кольца бициклического C_{5-6} циклоалкила могут быть соединены спиросоединением или путем конденсации. В некоторых вариантах осуществления R^9 может представлять собой галогензамещенный бициклический C_{5-6} циклоалкил. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой бициклический C_{5-6} циклоалкил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкилом. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой бициклический C_{5-6} циклоалкил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^9 может представлять собой бициклический C_{5-6} циклоалкил, замещенный незамещенным C_{2-4} алкенилом. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой бициклический C_{5-6} циклоалкил, замещенный незамещенным C_{1-4} галогеналкилом. В других вариантах осуществления R^9 может представлять собой бициклический C_{5-6} циклоалкил, замещенный незамещенным моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом (включая циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил). Не имеющий ограничительного характера перечень бициклических C_{5-6} циклоалкилов включает спиро[2.2]пентан, спиро[2.3]гексан, бицикло[1.1.1]пентан и бицикло[2.1.1]гексан.

[0094] К приемлемым галогензамещенным моноциклическим C_{3-6} циклоалкилам относятся галогензамещенный циклопропил, галогензамещенный циклобутил, галогензамещенный циклопентил и галогензамещенный циклогексил. Дополнительные моноциклические C_{3-6} циклоалкилы включают циклопропил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкилом, незамещенным C_{1-4} алкокси, незамещенным C_{2-4} алкенилом, незамещенным C_{1-4} галогеналкилом и/или незамещенным моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, циклобутил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкилом, незамещенным C_{1-4} алкокси, незамещенным C_{2-4} алкенилом, незамещенным C_{1-4} галогеналкилом и/или незамещенным моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, циклопентил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкилом, незамещенным C_{1-4} алкокси, незамещенным C_{2-4} алкенилом, незамещенным C_{1-4} галогеналкилом и/или незамещенным моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, и циклогексил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкилом, незамещенным C_{1-4} алкокси, незамещенным C_{2-4} алкенилом, незамещенным C_{1-4} галогеналкилом и/или незамещенным моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом, и циклогексил, замещенный незамещенным C_{1-4} алкилом, незамещенным C_{1-4} алкокси, незамещенным C_{2-4} алкенилом, незамещенным C_{1-4} галогеналкилом и/или незамещенным моноциклическим C_{3-6} циклоалкилом. Количество галогенов на галогензамещенном моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле и/или бициклическом C_{5-6} циклоалкиле, количество незамещенных C_{1-4} алкилов на моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле и/или бициклическом C_{5-6} циклоалкиле, количество незамещенных C_{1-4} алкокси на моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле и/или бициклическом C_{5-6} циклоалкиле, количество незамещенных C_{2-4} алкенилов на моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле и/или бициклическом C_{5-6} циклоалкиле, количество незамещенных C_{1-4} галогеналкилов на моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле и/или бициклическом C_{5-6} циклоалкиле и количество незамещенных моноциклических C_{3-6} циклоалкилов на моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле и/или бициклическом C_{5-6} циклоалкиле может варьироваться. Например, 1, 2, 3 или 4 галогена могут присутствовать на галогензамещенном моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле, 1, 2, 3 или 4 незамещенных C_{1-4} алкила могут присутствовать на моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле, замещенном незамещенным C_{1-4} алкилом, 1, 2, 3 или 4 незамещенных C_{1-4} алкокси могут присутствовать на моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле, замещенном незамещенным C_{1-4} алкокси, 1, 2, 3 или 4 незамещенных C_{2-4} алкенила могут присутствовать на моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле, замещенном незамещенным C_{2-4} алкенилом, 1, 2, 3 или 4 незамещенных

C₁₋₄ галогеналкила могут присутствовать на моноциклическом C₃₋₆ циклоалкиле, замещенном незамещенным C₁₋₄ галогеналкилом, 1 или 2 незамещенных моноциклических C₃₋₆ циклоалкила могут присутствовать на моноциклическом C₃₋₆ циклоалкиле, 1, 2, 3 или 4 галогена могут присутствовать в галогензамещенном бициклическом C₅₋₆ циклоалкиле, 1, 2, 3 или 4 незамещенных C₁₋₄ алкила могут присутствовать на бициклическом C₅₋₆ циклоалкиле, замещенном незамещенным C₁₋₄ алкилом, 1, 2, 3 или 4 незамещенных C₁₋₄ алкокси могут присутствовать на бициклическом C₅₋₆ циклоалкиле, замещенном незамещенным C₂₋₄ алкокси, 1, 2, 3 или 4 незамещенных C₂₋₄ алкенила могут присутствовать на бициклическом C₅₋₆ циклоалкиле, замещенном незамещенным C₂₋₄ алкенилом, 1, 2, 3 или 4 незамещенных C₁₋₄ галогеналкила могут присутствовать на бициклическом C₅₋₆ циклоалкиле, замещенном незамещенным C₁₋₄ галогеналкилом, и 1 или 2 незамещенных моноциклических C₃₋₆ циклоалкила могут присутствовать на бициклическом C₅₋₆ циклоалкиле. В некоторых вариантах осуществления моноциклический C₃₋₆ циклоалкил может быть замещен 1 или более заместителями (например, 1, 2, 3 или 4 заместителями), выбранными из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ алкокси, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила. В других вариантах осуществления бициклический C₅₋₆ циклоалкил может быть замещен 1 или более заместителями (например, 1, 2, 3 или 4 заместителями), выбранными из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ алкокси, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила. К приемлемым галогенам, которые могут присутствовать на замещенном моноциклическом C₃₋₆ циклоалкиле, относятся, без ограничений, фтор (F) и хлор (Cl). К примерам незамещенных C₁₋₄ галогеналкилов относятся, без ограничений, -CF₃, -CCl₃, -CHF₂, -C(CH₃)F₂, -CHCl₂, -CH₂F, -CH(CH₃)F, -CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂F и -CH₂CH₂CH₂Cl.

[0095] В некоторых вариантах осуществления R⁵ может представлять собой



, в котором R¹⁰ может быть независимо выбран из незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкенила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкинила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического

C_{5-8} циклоалкила и незамещенного или замещенного моноциклического 4–6-членного гетероциклила, причем если C_{2-6} алкил замещен, то C_{2-6} алкил может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена и незамещенного C_{1-4} алкокси; причем если C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, бициклический C_{5-8} циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероциклил замещены, то C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, бициклический C_{5-8} циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероциклил могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного C_{2-4} алкинила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила и незамещенного C_{1-4} алкокси; а R^{11} может представлять собой $-(NH)_m$ –необязательно замещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил, где m может быть равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления R^{11} может представлять собой необязательно замещенный моноциклический 4–6-членный гетероциклил. К примерам гетероциклилов для R^{11} относятся необязательно замещенные 4–6-членные моноциклические гетероциклилы, которые содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N (азота), O (кислорода) и S (серы). Не имеющий ограничительного характера перечень гетероциклилов для R^{11} включает в себя следующие: азетидин, пирролидин и пиперидин. В других вариантах осуществления m может быть равен 0; а R^{11} может представлять собой незамещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил. В других вариантах осуществления m может быть равен 0; а R^{11} может представлять собой замещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил. В другом варианте осуществления m может быть равен 1; а R^{11} может представлять собой $-(NH)$ –незамещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил. В других вариантах осуществления m может быть равен 1; а R^{11} может представлять собой $-(NH)$ –замещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил. Примером 5–6-членного моноциклического гетероарила, который может присутствовать в качестве R^{11} , является 5–6-членный моноциклический гетероарил, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N (азота), O (кислорода) и S (серы). К примерам приемлемых 5–6-членных моноциклических гетероариллов относятся, без ограничений, имидазол, пиразол, оксазол, триазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадиазол и

1,3,4-тиадиазол. В других вариантах осуществления R^{11} может представлять собой –О– необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В других дополнительных вариантах осуществления R^{11} может представлять собой –О–необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11} может представлять собой –О–необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил(C_{1-4} алкил). Циклоалкил в –О–необязательно замещенном C_{3-8} циклоалкиле и –О–необязательно замещенном C_{3-8} циклоалкил(C_{1-4} алкиле) может представлять собой моноциклический C_{3-6} циклоалкил или бициклический C_{5-8} циклоалкил. C_{1-4} алкил в –О–необязательно замещенном циклоалкил (C_{1-4} алкиле) может представлять собой – CH_2 –, – CH_2CH_2 –, – $CH_2CH_2CH_2$ – или – $CH_2CH_2CH_2CH_2$ –. Как описано в настоящем документе, R^{11} может быть замещен. К примерам групп, которые могут присутствовать на R^{11} , относятся галоген, незамещенный C_{1-4} алкил, незамещенный C_{1-4} алкенил и незамещенный C_{1-4} галогеналкил.

[0096] Фрагменты R^8 и/или R^{10} могут представлять собой замещенный или незамещенный вариант C_{2-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, моноциклического C_{3-6} циклоалкила, бициклического C_{5-8} циклоалкила или моноциклического 4–6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} могут представлять собой незамещенный C_{2-6} алкил. В других вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой замещенный C_{2-6} алкил. К примерам C_{2-6} алкилов относятся метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (прямой или разветвленный) и гексил (прямой или разветвленный). В некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный C_{2-6} алкенил. В других вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой замещенный C_{2-6} алкенил. В других вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный C_{2-6} алкинил. В других вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой замещенный C_{2-6} алкинил.

[0097] Циклические фрагменты, включая моноциклические и бициклические фрагменты, также могут присутствовать в качестве R^8 и/или R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил. Например,

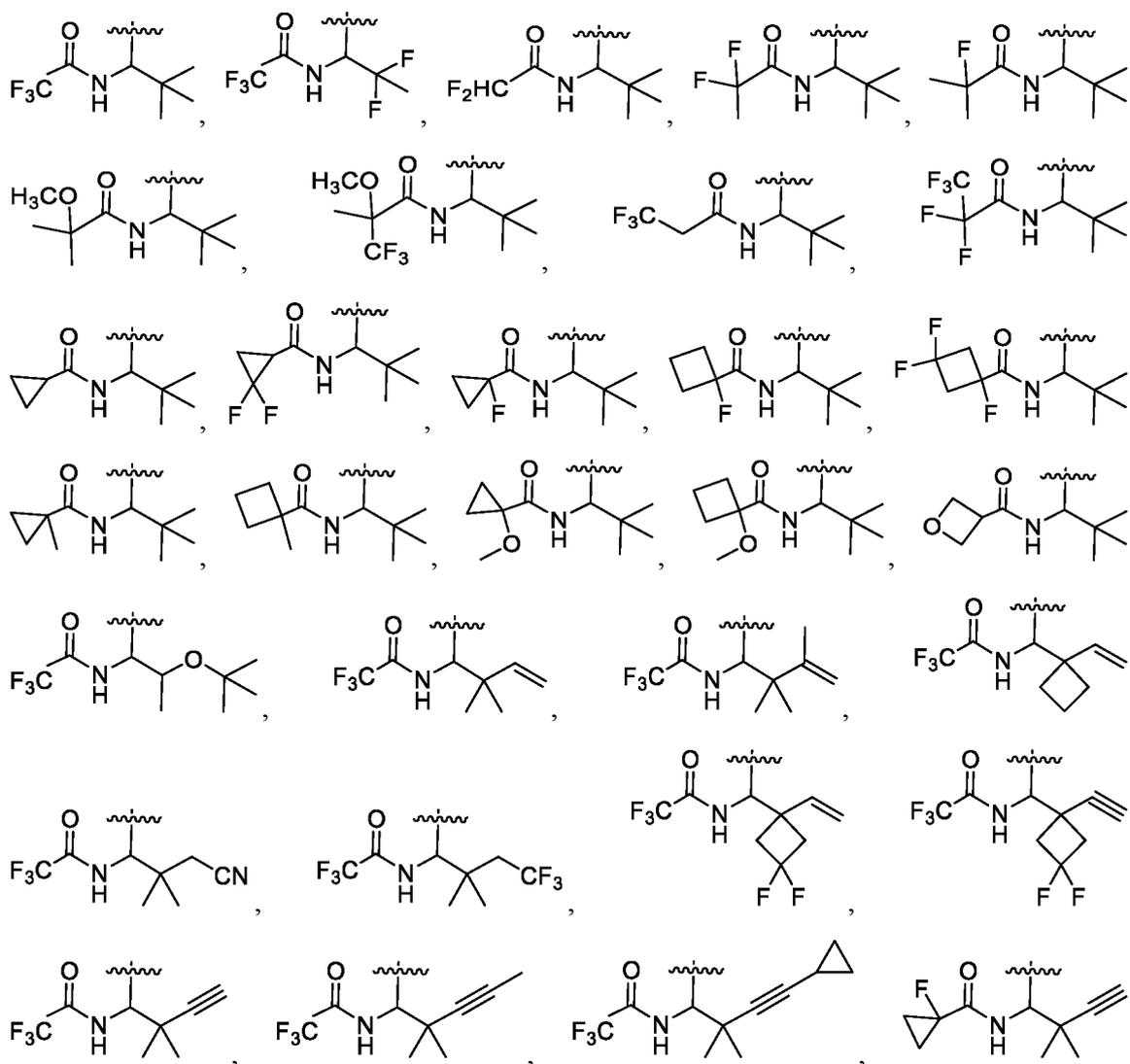
R^8 и/или R^{10} может представлять собой замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный циклопентил или замещенный или незамещенный циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный бициклический C_{5-8} циклоалкил. В других вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный бициклический C_{5-8} циклоалкил. Два кольца бициклического C_{5-8} циклоалкила могут быть соединены посредством конденсации или спиросоединения. В настоящем документе представлены примеры колец, связанных посредством конденсации и спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный или замещенный бицикло[1.1.1]пентил. В других вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный моноциклический 4–6-членный гетероцикл. В других вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный моноциклический 4–6-членный гетероцикл. Количество гетероатомов, присутствующих в моноциклическом 4–6-членном гетероцикле в качестве R^8 и/или R^{10} , может варьироваться. К приемлемым гетероатомам относятся, без ограничений, O (кислород), S (сера) и N (азот). К примерам моноциклических 4–6-членных гетероциклов относятся оксетан, тиетан, азетидин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран и пиперидин (включая незамещенные или замещенные варианты каждого из вышеупомянутых). В некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой незамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил(CH_2)-. В настоящем документе описаны различные моноциклические C_{3-6} циклоалкилы. В качестве примеров, R^8 и/или R^{10} может быть выбран из циклопропил(CH_2)-, циклобутил(CH_2)-, циклопентил(CH_2)- и циклогексил(CH_2)-.

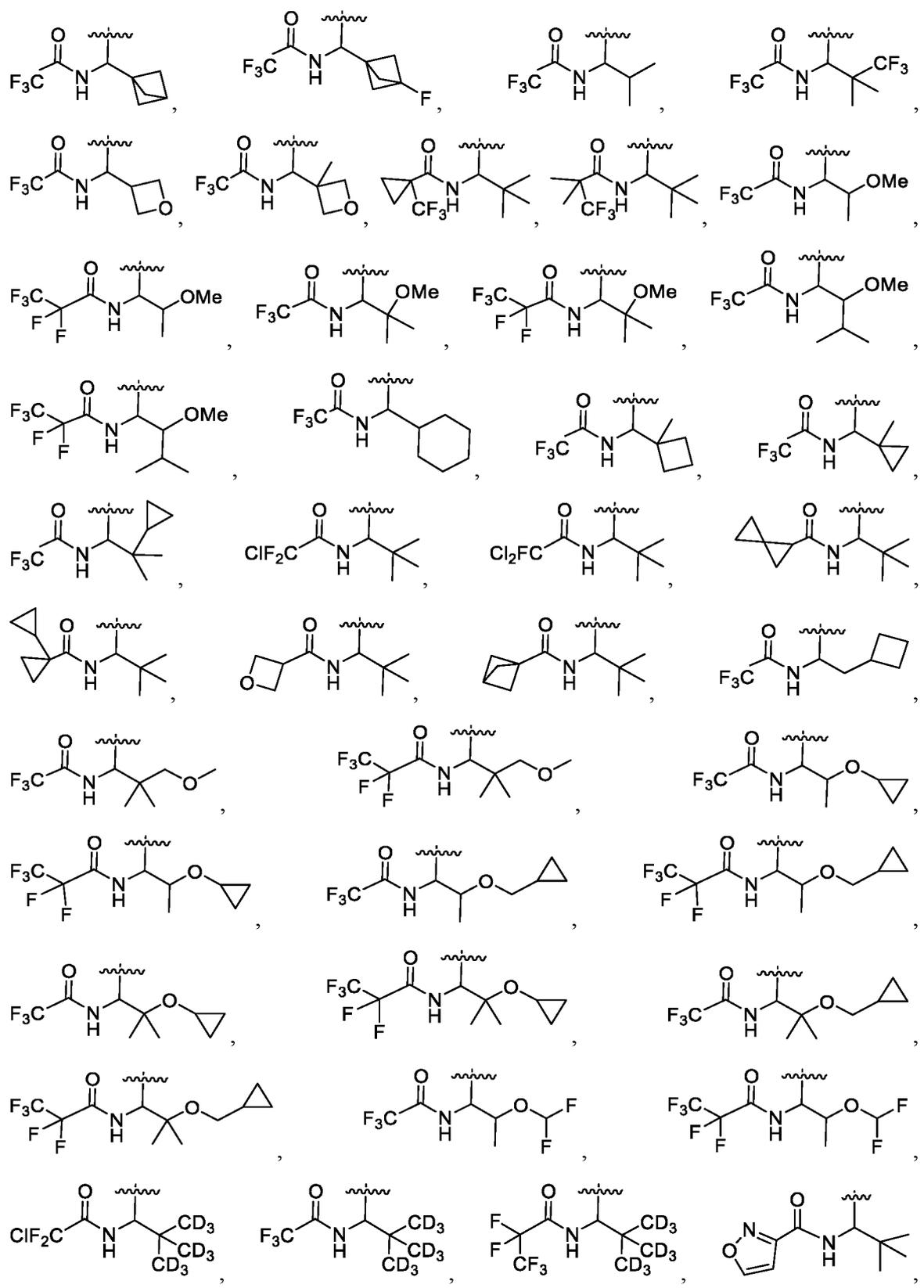
[0098] Как описано в настоящем документе, R^8 и/или R^{10} могут быть замещены. В некоторых вариантах осуществления, если R^8 и/или R^{10} представляет собой C_{2-6} алкил, который является замещенным, то C_{2-6} алкил может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, циано, незамещенного или замещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, незамещенного C_{1-4} алкокси и незамещенного C_{1-4} галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой C_{2-6} алкил, который замещен 1–13 раз дейтерием. В

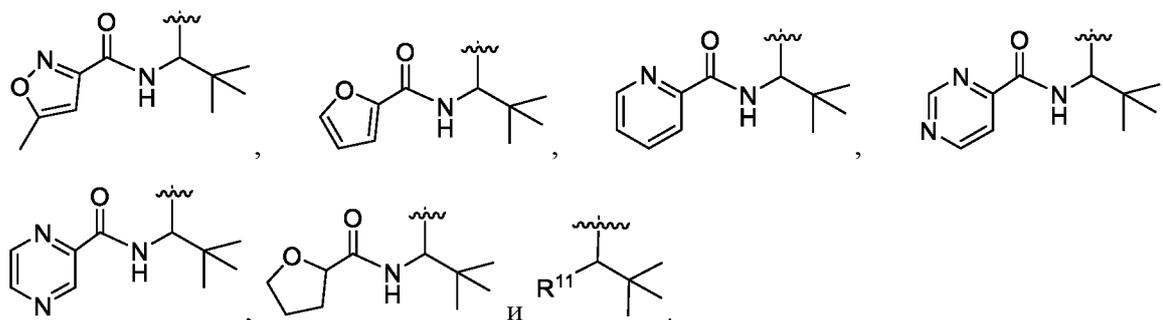
некоторых вариантах осуществления R^8 и/или R^{10} может представлять собой C_{2-6} алкил, который замещен 1–9 раз дейтерием, 1–6 раз дейтерием, 1–5 раз дейтерием или 1–3 раза дейтерием. Каждый галоген может независимо представлять собой F (фтор) или Cl (хлор). К примерам незамещенных и замещенных моноциклических C_{3-6} циклоалкилов, которые могут присутствовать на замещенном C_{2-6} алкиле в качестве R^8 и/или R^{10} , относятся циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и галогензамещенные моноциклические C_{3-6} циклоалкилы. К приемлемым незамещенным C_{1-4} алкокси, которые могут быть замещены на C_{2-6} алкиле R^8 и/или R^{10} , относятся метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. К примерам незамещенного C_{1-4} галогеналкокси, который может быть замещен на C_{2-6} алкиле R^8 и/или R^{10} , относятся $-OCl_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2F$, $-OCHCl_2$ и $-OCHF_2$. В некоторых вариантах осуществления, если R^8 и/или R^{10} представляет собой замещенный C_{2-6} алкенил, замещенный C_{2-6} алкинил, замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил, замещенный бициклический C_{5-8} циклоалкил или замещенный моноциклический 4–6-членный гетероцикл, каждый из вышеупомянутых может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителями, независимо выбранными из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного C_{2-4} алкинила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила и незамещенного C_{1-4} алкокси. К примерам незамещенных C_{1-4} алкилов, незамещенного C_{2-4} алкенила и незамещенного C_{2-4} алкинила, которые могут быть заместителями на замещенном C_{2-6} алкениле, замещенном C_{2-6} алкиниле, замещенном моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле, замещенном бициклическом C_{5-8} циклоалкиле или замещенном моноциклическом 4–6-членном гетероциклиле, относятся метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, этенил, пропенил, бутенил, этинил, пропинил и бутинил. Приемлемые галогены и незамещенные C_{1-4} алкокси, которые могут присутствовать на замещенном C_{2-6} алкениле, замещенном C_{2-6} алкиниле, замещенном моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле, замещенном бициклическом C_{5-8} циклоалкиле или замещенном моноциклическом 4–6-членном гетероциклиле, описаны в настоящем документе, например, в данном абзаце. Не имеющий ограничительного характера перечень незамещенных и замещенных моноциклических C_{3-6} циклоалкилов включает

циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и галогензамещенные моноциклические C_{3-6} циклоалкилы. К примерам незамещенных C_{1-6} галогеналкилов, которые могут присутствовать на замещенном C_{2-6} алкениле, замещенном C_{2-6} алкиниле, замещенном моноциклическом C_{3-6} циклоалкиле, замещенном бициклическом C_{5-8} циклоалкиле или замещенном моноциклическом 4–6-членным гетероциклиле, относятся, без ограничений, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2F$ и $-CH_2CH_2CH_2Cl$.

[0099] К примерам групп R^5 относятся следующие:



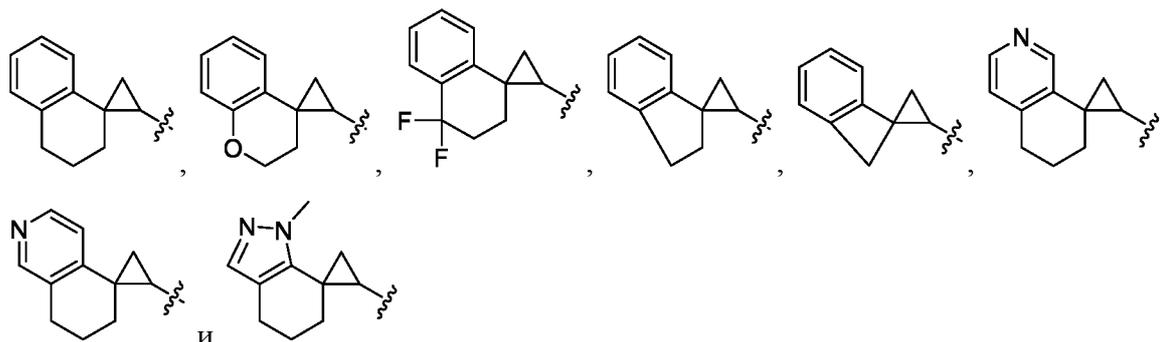




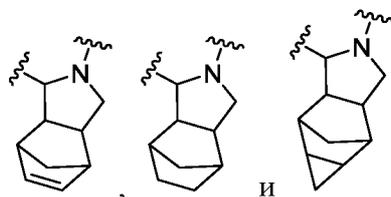
[0100] Как описано в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления R^5 может представлять собой замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В других вариантах осуществления R^5 может представлять собой замещенный 4–6-членный моноциклический гетероцикл. Например, R^5 может представлять собой замещенный 4–6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N (азота), O (кислорода) и S (серы). Замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил и/или замещенный 4–6-членный моноциклический гетероцикл могут быть замещены 1, 2 или 3 раза фрагментом, выбранным из дейтерия, галогена, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{1-6} галогеналкила и незамещенного C_{1-6} алкокси.

[0101] Дополнительно, если R^5 представляет собой моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4–6-членный моноциклический гетероцикл, то моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 4–6-членный моноциклический гетероцикл может быть замещен посредством спиросоединения незамещенным или замещенным бициклическим циклоалкенилом или незамещенным или замещенным бициклическим гетероциклом. Бициклический циклоалкенил может представлять собой незамещенный или замещенный 8–10-членный бициклический циклоалкенил. Незамещенный или замещенный бициклический гетероцикл может представлять собой незамещенный или замещенный 8–10-членный бициклический гетероцикл, например, незамещенный или замещенный 8–10-членный бициклический гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в кольцах, выбранные из N (азота), O (кислорода) и S (серы). В некоторых вариантах осуществления бициклический циклоалкенил и/или бициклический гетероцикл может быть замещен один или более раз (например, 1, 2, 3 или 4 раза) фрагментом, независимо выбранным из галогена, незамещенного C_{1-4}

алкила, незамещенного C_{1-6} галогеналкила (например, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$) и незамещенного C_{1-4} алкокси. К примерам R^5 в качестве моноциклического C_{3-6} циклоалкила или 4–6-членного моноциклического гетероцикла, замещенного посредством спиросоединения незамещенным или замещенным бициклическим циклоалкенилом или незамещенным или замещенным бициклическим гетероциклилом, относятся следующие:

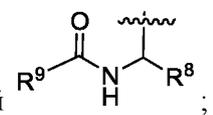


[0102] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть такими, в которых: кольцо A^1 может



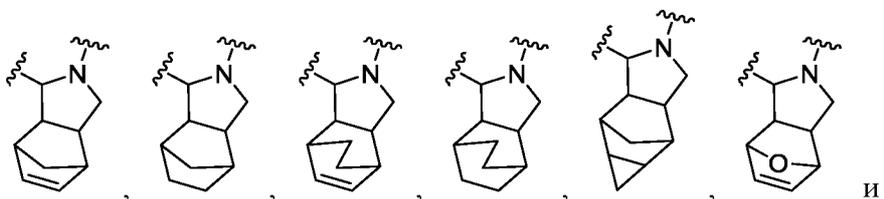
представлять собой , и при этом кольцо A^1 может быть необязательно замещено одним или более фрагментами, независимо выбранными из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного C_{2-4} алкенила и незамещенного или замещенного C_{3-6} моноциклического циклоалкила; R^1 может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C_{2-5} алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$, $-CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$ и $-C(=O)CH_2-O-(P(=O)(OR^7)_2)$; каждый R^6 и каждый R^7 могут независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил); R^2 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^3 может представлять собой незамещенный или замещенный

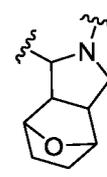
моноциклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил); R⁴ может

представлять собой водород или галоген; R⁵ может представлять собой  ;

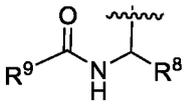
R⁸ может быть выбран из незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкенила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкинила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C₅₋₈ циклоалкила и незамещенного или замещенного моноциклического 4-6-членного гетероцикла, причем если C₂₋₆ алкил замещен, то C₂₋₆ алкил может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена и незамещенного C₁₋₄ алкокси; причем если C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, бициклический C₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4-6-членный гетероцикл замещены, то C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, бициклический C₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4-6-членный гетероцикл могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила и незамещенного C₁₋₄ алкокси; а R⁹ может быть выбран из незамещенного C₁₋₆ алкила, незамещенного C₁₋₆ галогеналкила и незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, при этом замещенный моноциклический C₃₋₆ циклоалкил замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила.

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть такими, в которых: кольцо A¹ может

представлять собой  и

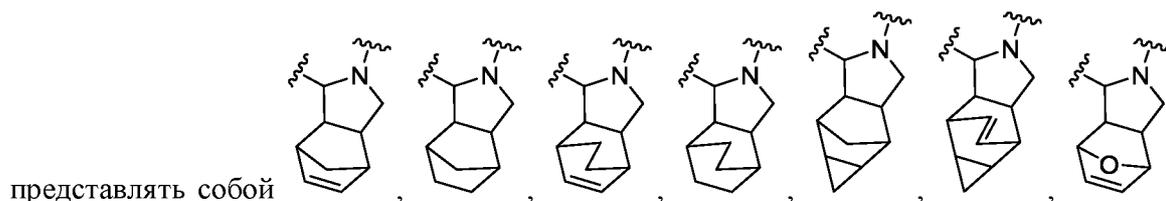
 , и при этом кольцо A¹ может быть необязательно замещено одним или более

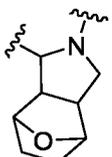
фрагментами, независимо выбранными из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила; R¹ может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C₂₋₅ алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, -CH(OH)-(S(=O)₂-O⁻), -CH(OH)((P=O)(OR⁶)₂) и -C(=O)CH₂-O-((P=O)(OR⁷)₂); каждый R⁶ и каждый R⁷ могут независимо представлять собой водород, незамещенный C₁₋₆ алкил, незамещенный C₂₋₆ алкенил, незамещенный C₁₋₆ галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C₁₋₄ алкил); R² может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R³ может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R⁵ может

представлять собой , замещенный моноциклический C₃₋₆ циклоалкил или замещенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл; R⁸ может быть выбран из незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкенила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкинила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C₅₋₈ циклоалкила и незамещенного или замещенного моноциклического 4-6-членного гетероцикла, причем если C₂₋₆ алкил замещен, то C₂₋₆ алкил может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена и незамещенного C₁₋₄ алкокси; причем если C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, бициклический C₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4-6-членный гетероцикл являются замещенными, то C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, бициклический C₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4-6-членный гетероцикл могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила и незамещенного C₁₋₄ алкокси; а R⁹ может быть выбран из незамещенного или замещенного C₁₋₆ алкила, незамещенного C₁₋₆ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного

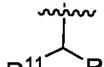
или замещенного моноциклического гетероарила и незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклила, при этом замещенный моноциклический C₃₋₆ циклоалкил замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила.

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть такими, в которых: кольцо A¹ может



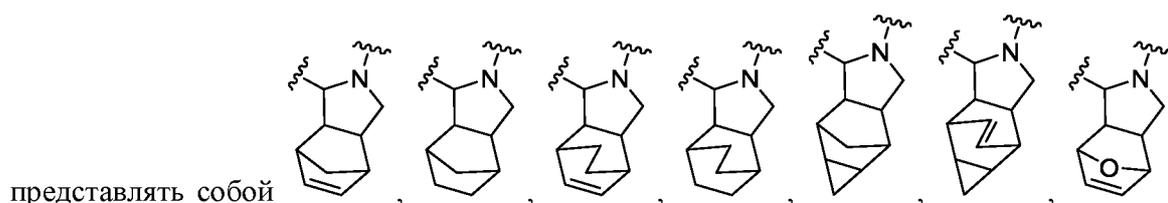
и , и при этом кольцо A¹ может быть необязательно замещено одним или более

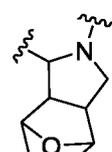
фрагментами, независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила; R¹ может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C₂₋₅ алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, -CH(OH)-(S(=O)₂-O⁻), -CH(OH)((P=O)(OR⁶)₂) и -C(=O)CH₂-O-((P=O)(OR⁷)₂); каждый R⁶ и каждый R⁷ могут независимо представлять собой водород, незамещенный C₁₋₆ алкил, незамещенный C₂₋₆ алкенил, незамещенный C₁₋₆ галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C₁₋₄ алкил); R² может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R³ может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероциклил(C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероциклил(C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять собой водород, дейтерий или галоген; а

R⁵ может представлять собой ; R¹⁰ может быть выбран из незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкенила,

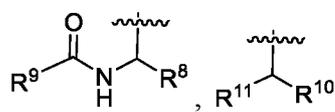
незамещенного или замещенного C_{2-6} алкинила, незамещенного или замещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C_{5-8} циклоалкила и незамещенного или замещенного моноциклического 4–6-членного гетероциклила, причем если C_{2-6} алкил замещен, то C_{2-6} алкил может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена и незамещенного C_{1-4} алкокси; причем если C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, бициклический C_{5-8} циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероциклил замещены, то C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, бициклический C_{5-8} циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероциклил могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного C_{2-4} алкинила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила и незамещенного C_{1-4} алкокси; а R^{11} может представлять собой необязательно замещенный моноциклический 4–6-членный гетероциклил, $-(NH)_m$ –необязательно замещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил, $-O$ –необязательно замещенный C_{1-6} алкил, $-O$ –необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил и $-O$ –необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил(C_{1-4} алкил), причем m может быть равно 0 или 1.

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть такими, в которых: кольцо A^1 может



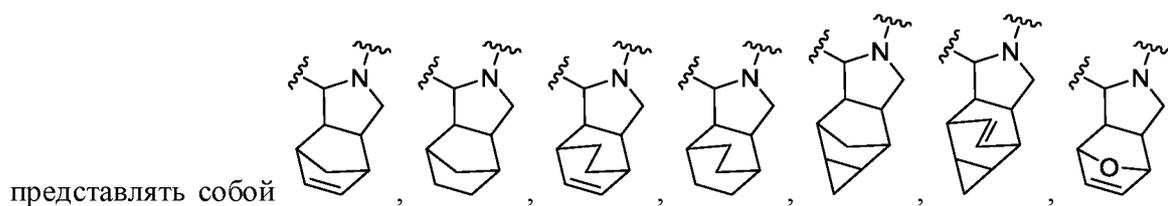
и , и при этом кольцо A^1 может быть необязательно замещено одним или более фрагментами, независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного C_{2-4} алкенила и незамещенного или замещенного C_{3-6} моноциклического циклоалкила; R^1 может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C_{2-5} алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$,

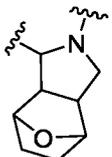
$-\text{CH}(\text{OH})((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^6)_2)$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^7)_2)$; каждый R^6 и каждый R^7 могут независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил); R^2 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^3 может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил) или незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил); R^4 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^5

может представлять собой , замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил или замещенный 4–6-членный моноциклический гетероцикл; R^8 и R^{10} могут быть независимо выбраны из незамещенного или замещенного C_{2-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкинила, незамещенного или замещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C_{5-8} циклоалкила и незамещенного или замещенного моноциклического 4–6-членного гетероцикла, причем если C_{2-6} алкил замещен, то C_{2-6} алкил может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, циано, незамещенного или замещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила и незамещенного C_{1-4} алкокси; при этом если C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, бициклический C_{5-8} циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероцикл замещены, то C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, моноциклический C_{3-6} циклоалкил, бициклический C_{5-8} циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероцикл могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного C_{2-4} алкинила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила и незамещенного C_{1-4} алкокси; R^9 может быть выбран из незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного C_{1-6} галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C_{5-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила и

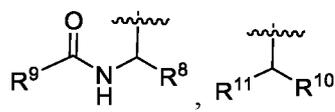
незамещенного или замещенного моноциклического гетероцикла, причем замещенный моноциклический C₃₋₆ циклоалкил замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила и незамещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила; а R¹¹ может представлять собой необязательно замещенный моноциклический 4–6-членный гетероцикл, –(NH)_m–необязательно замещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил, –O–необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, –O–необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил и –O–необязательно замещенный C₃₋₈ циклоалкил(C₁₋₄ алкил), причем m может быть равно 0 или 1.

[0106] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть такими, в которых: кольцо A¹ может



и , и при этом кольцо A¹ может быть необязательно замещено одним или более фрагментами, независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила; R¹ может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C₂₋₅ алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, –CH(OH)–(S(=O)₂–O[–]), –CH(OH)((P=O)(OR⁶)₂) и –C(=O)CH₂–O–((P=O)(OR⁷)₂); каждый R⁶ и каждый R⁷ могут независимо представлять собой водород, незамещенный C₁₋₆ алкил, незамещенный C₂₋₆ алкенил, незамещенный C₁₋₆ галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C₁₋₄ алкил); R² может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R³ может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил) или незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий

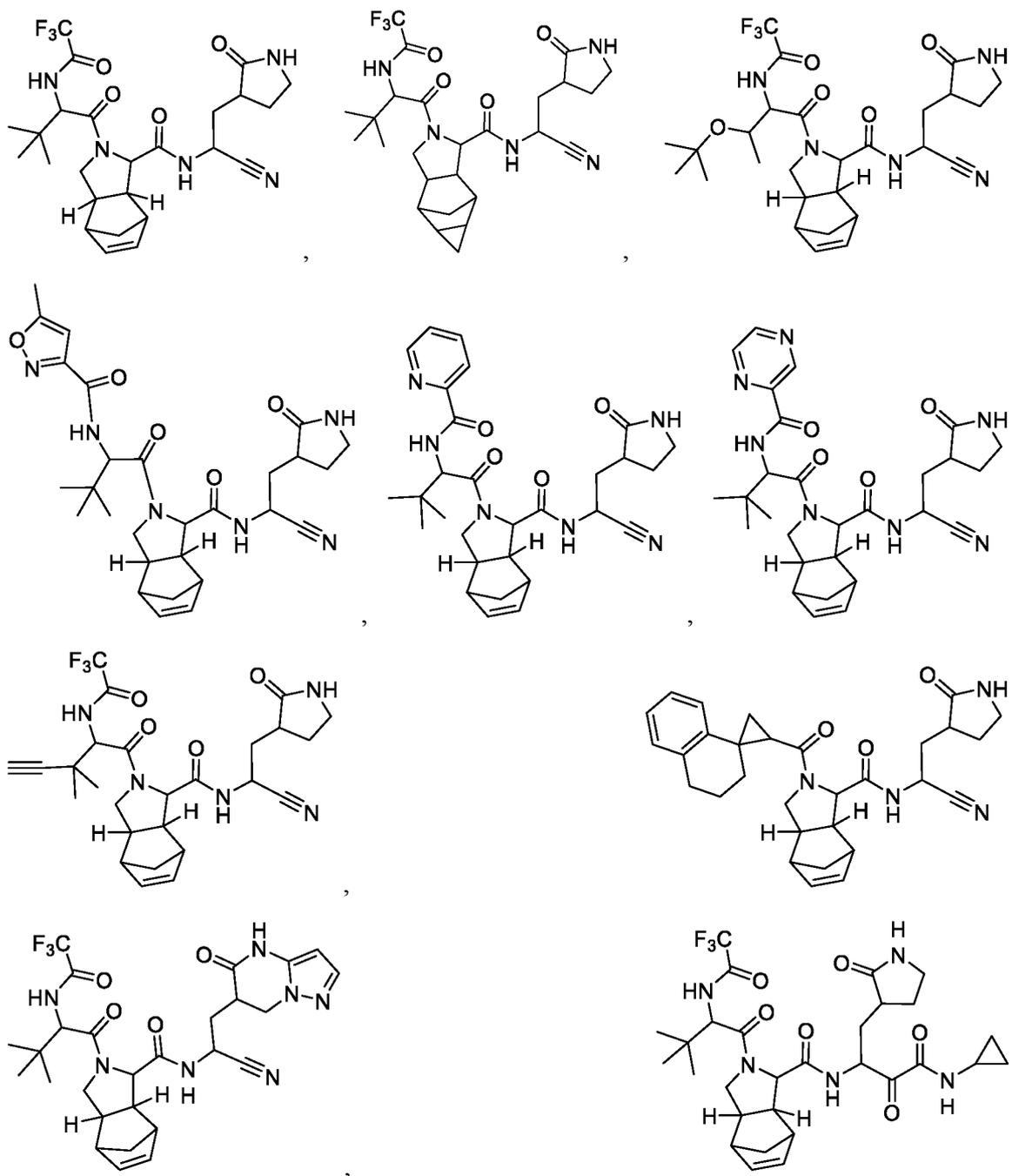
гетероарил(C₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R⁵

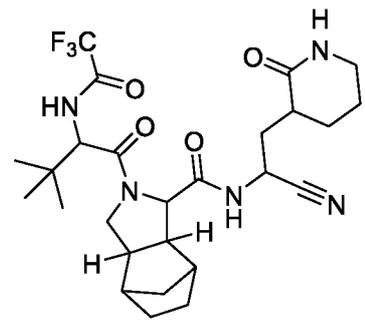
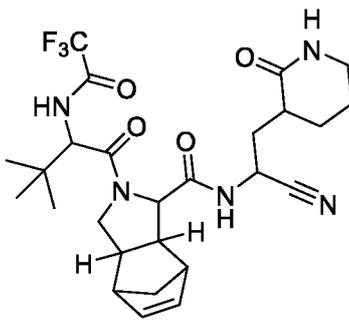
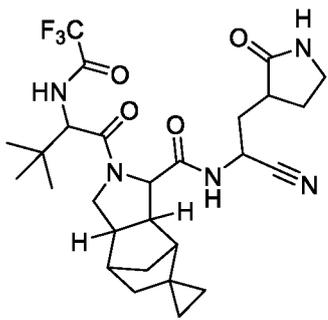
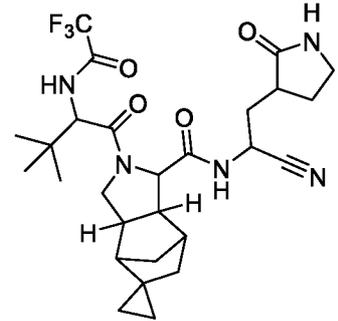
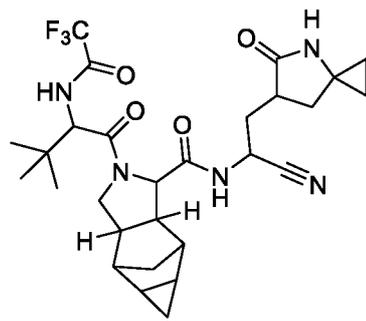
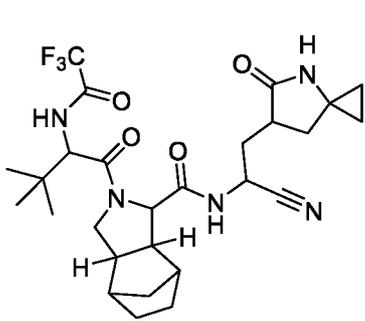
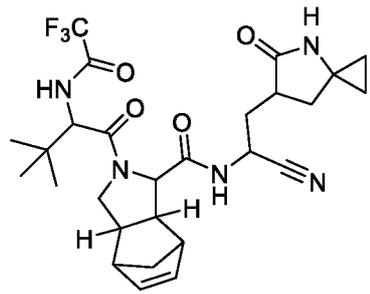
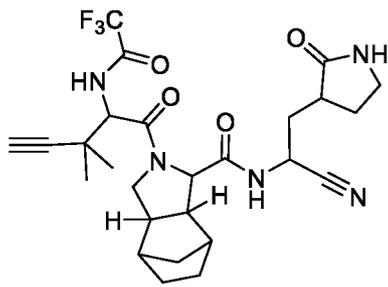
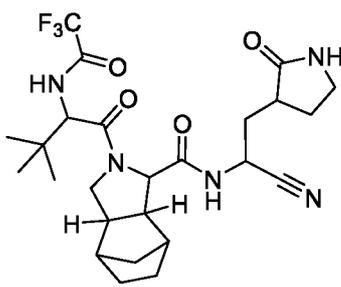
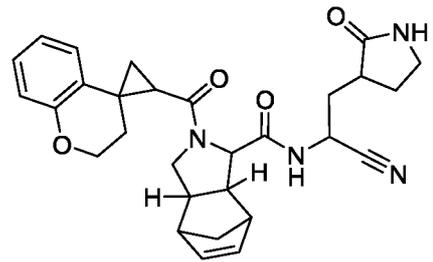
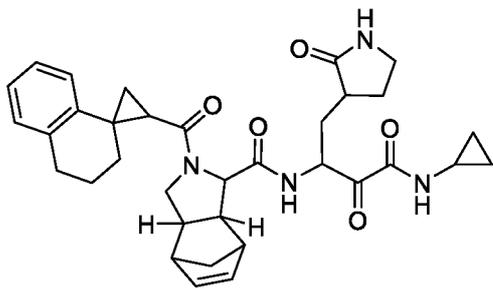
может представлять собой  , замещенный моноциклический C₃₋₆

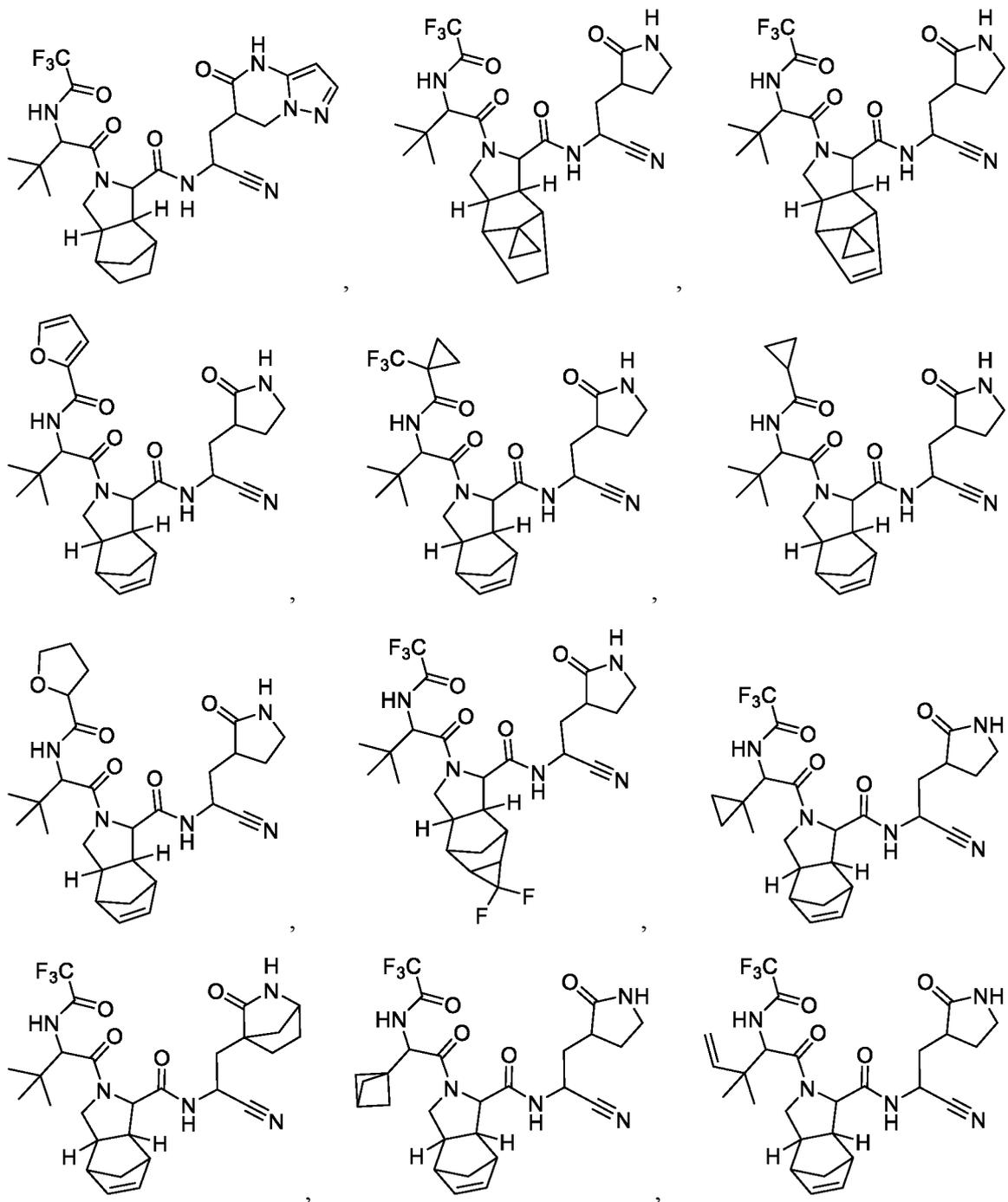
циклоалкил или замещенный 4–6-членный моноциклический гетероцикл; R⁸ и R¹⁰ могут быть независимо выбраны из незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкенила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкинила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C₅₋₈ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 4–6-членного гетероцикла и незамещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкил(CH₂)–, причем если C₂₋₆ алкил замещен, то C₂₋₆ алкил может быть замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, циано, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила и незамещенного C₁₋₄ алкокси; при этом если C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, бициклический C₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероцикл замещены, то C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, бициклический C₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероцикл могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного C₂₋₄ алкинила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила и незамещенного C₁₋₄ алкокси; R⁹ может быть выбран из незамещенного или замещенного C₁₋₆ алкила, незамещенного или замещенного C₁₋₆ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C₅₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила и незамещенного или замещенного моноциклического гетероцикла, причем замещенный C₁₋₆ алкил замещен 1 или 2 раза незамещенным C₁₋₄ алкокси, при этом замещенный моноциклический C₃₋₆ циклоалкил замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила и незамещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, и при этом замещенный C₁₋₆ галогеналкил замещен 1 или 2 раза незамещенным C₁₋₄ алкокси; а R¹¹ может представлять собой необязательно замещенный моноциклический 4–6-членный

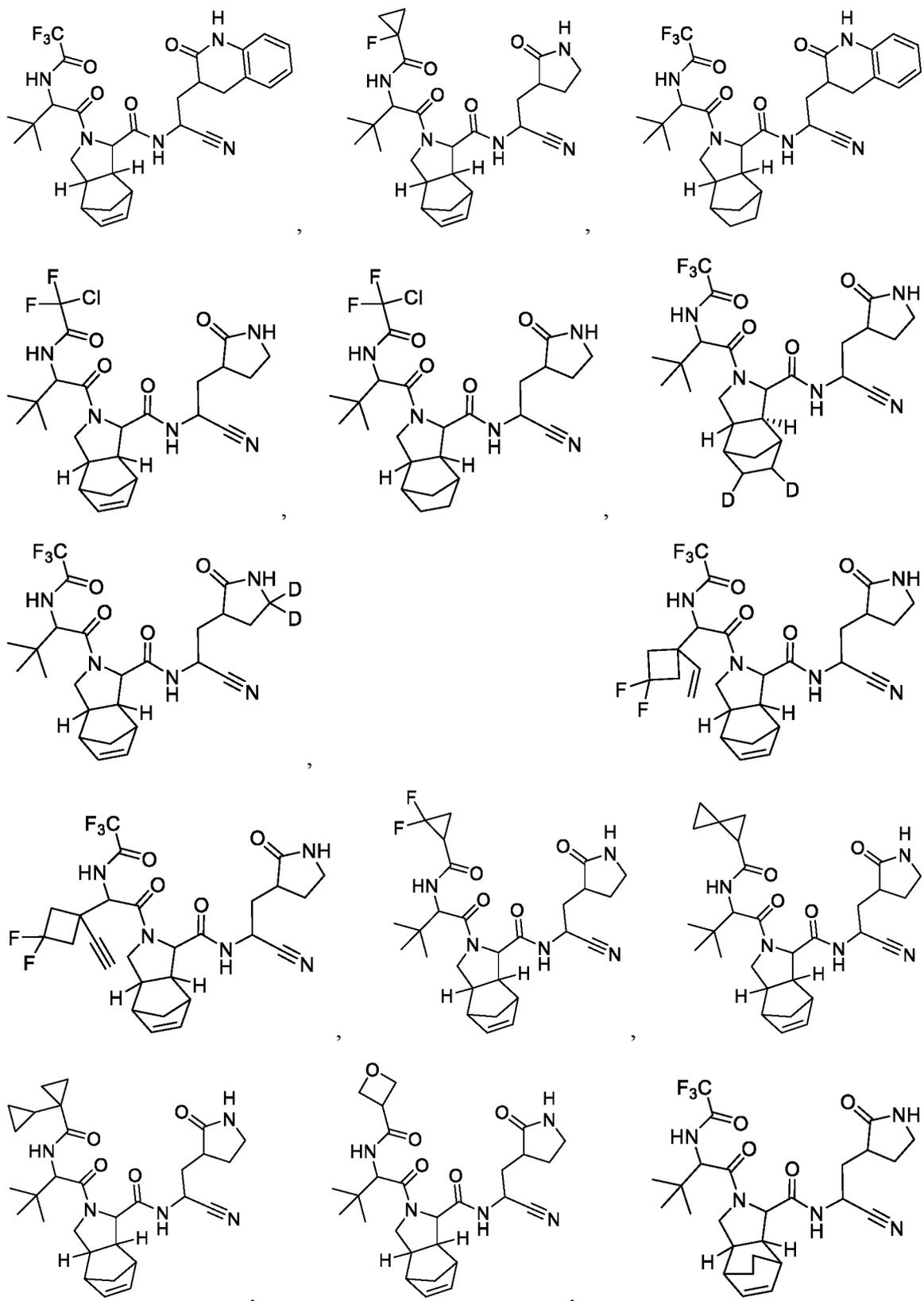
гетероцикл, $-(NH)_m$ -необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил, $-O$ -необязательно замещенный C_{1-6} алкил, $-O$ -необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил и $-O$ -необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил(C_{1-4} алкил), причем m может быть равно 0 или 1.

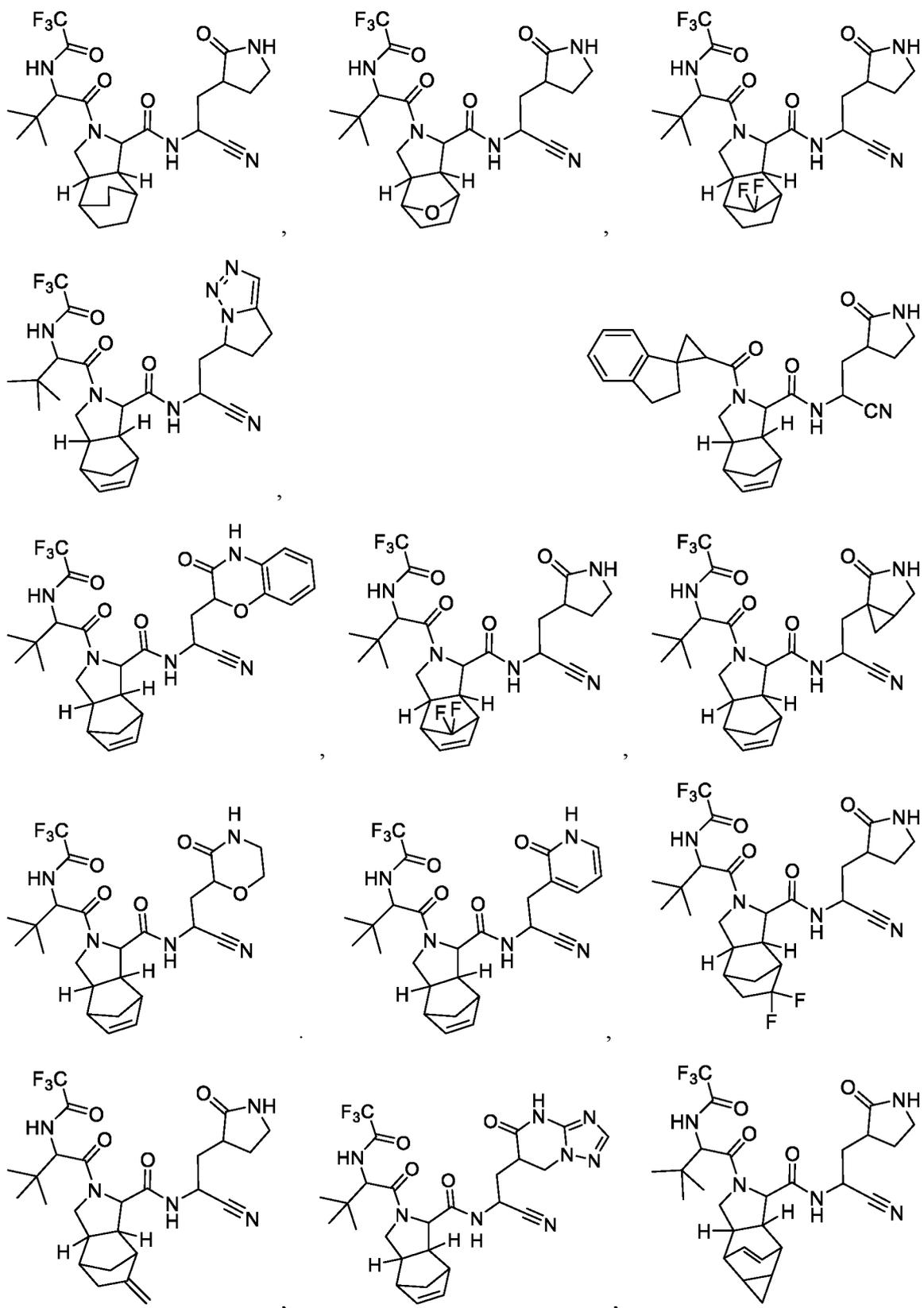
[0107] К примерам соединений формулы (I) относятся следующие:

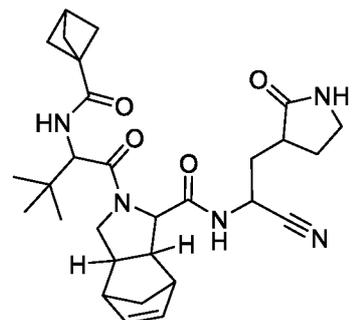
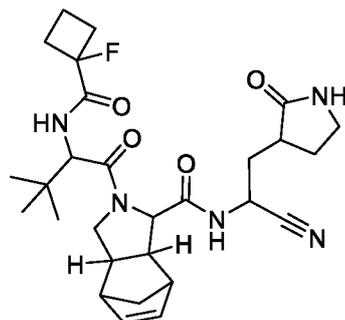
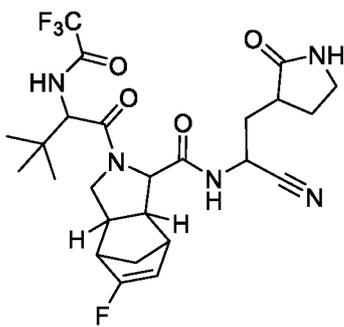
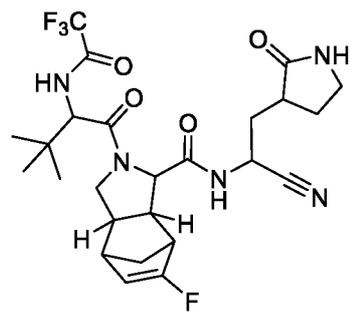
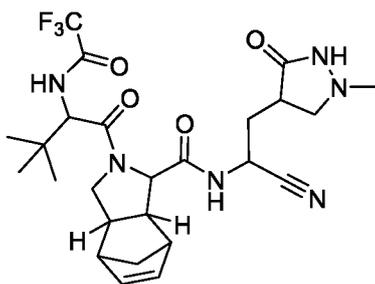
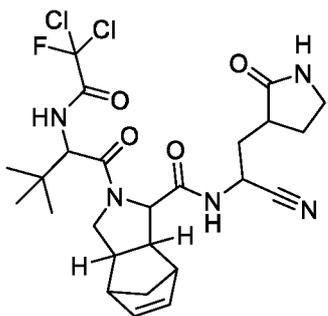
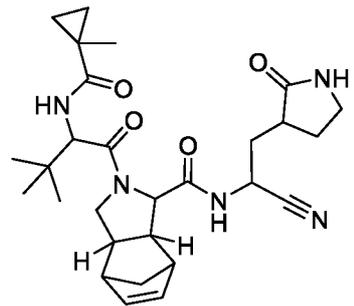
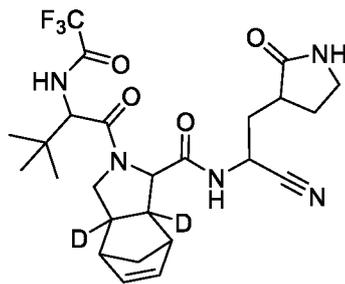
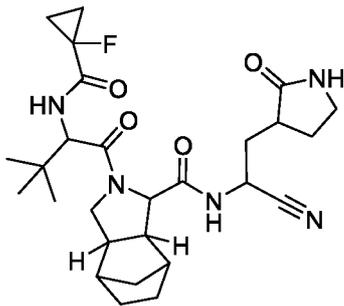
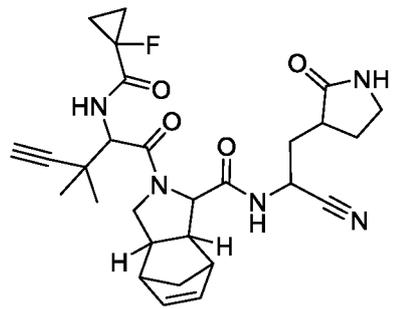
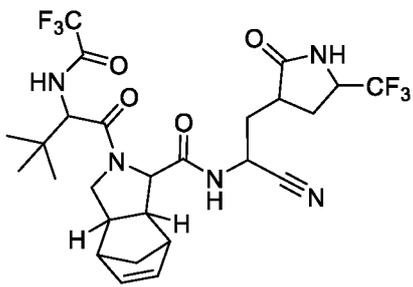


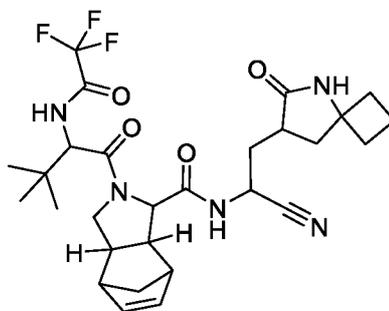
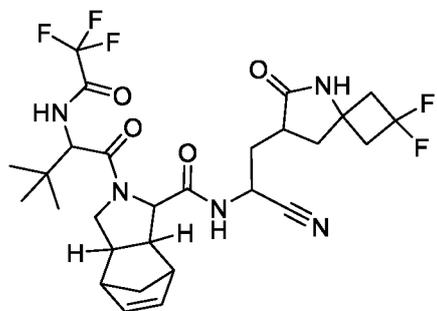
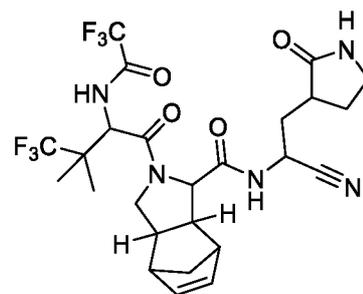
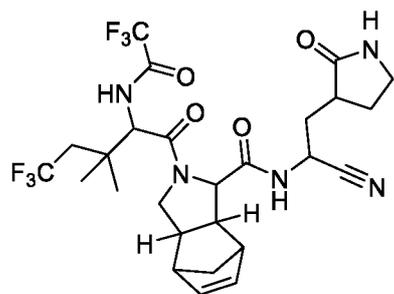
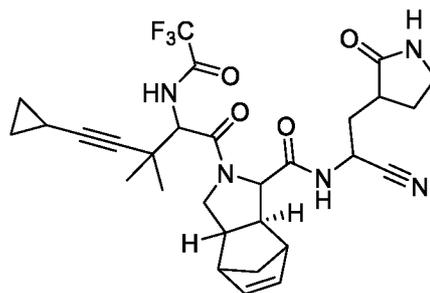
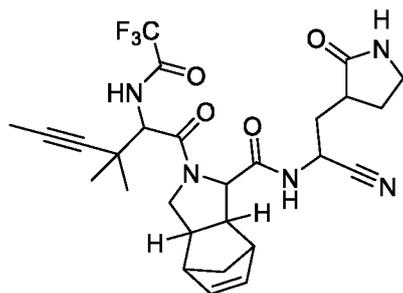
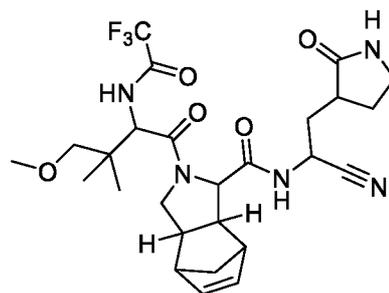
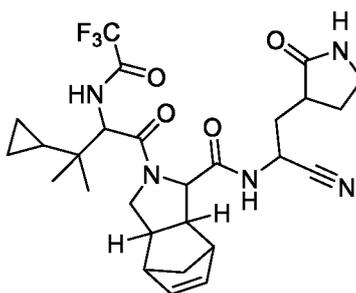
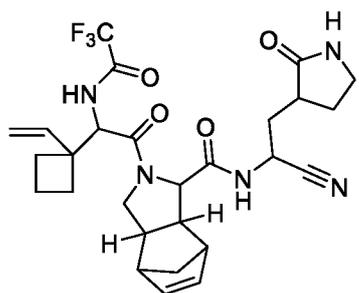
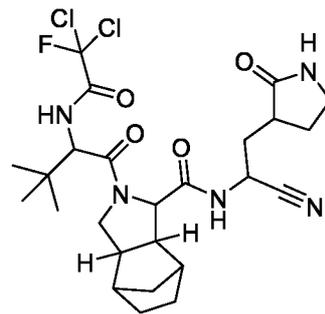
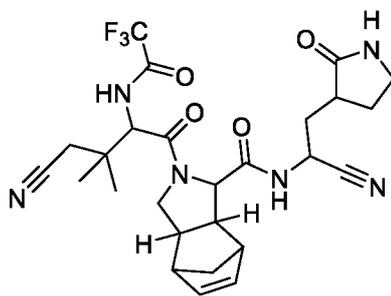
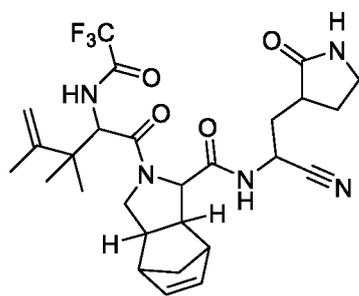


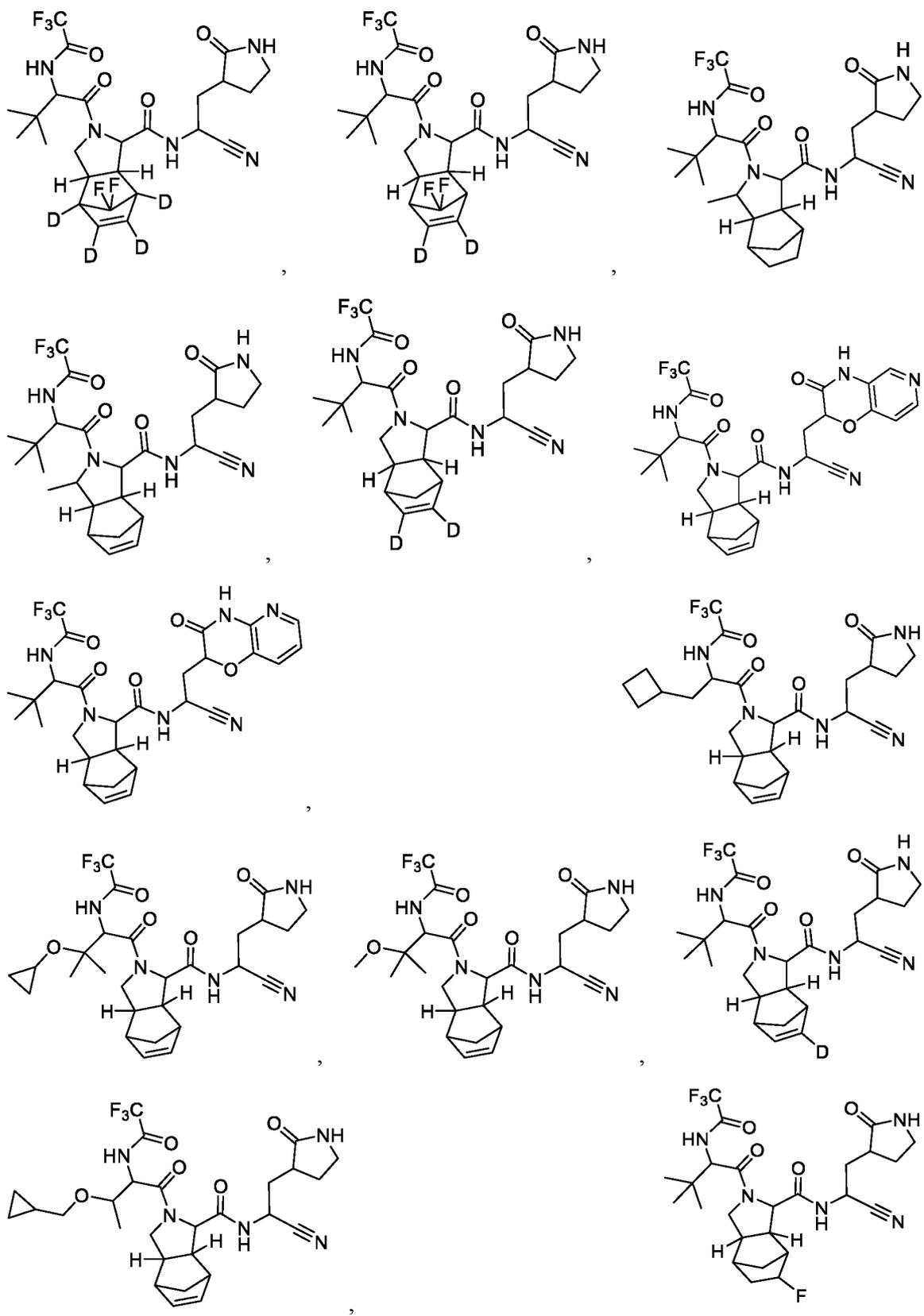


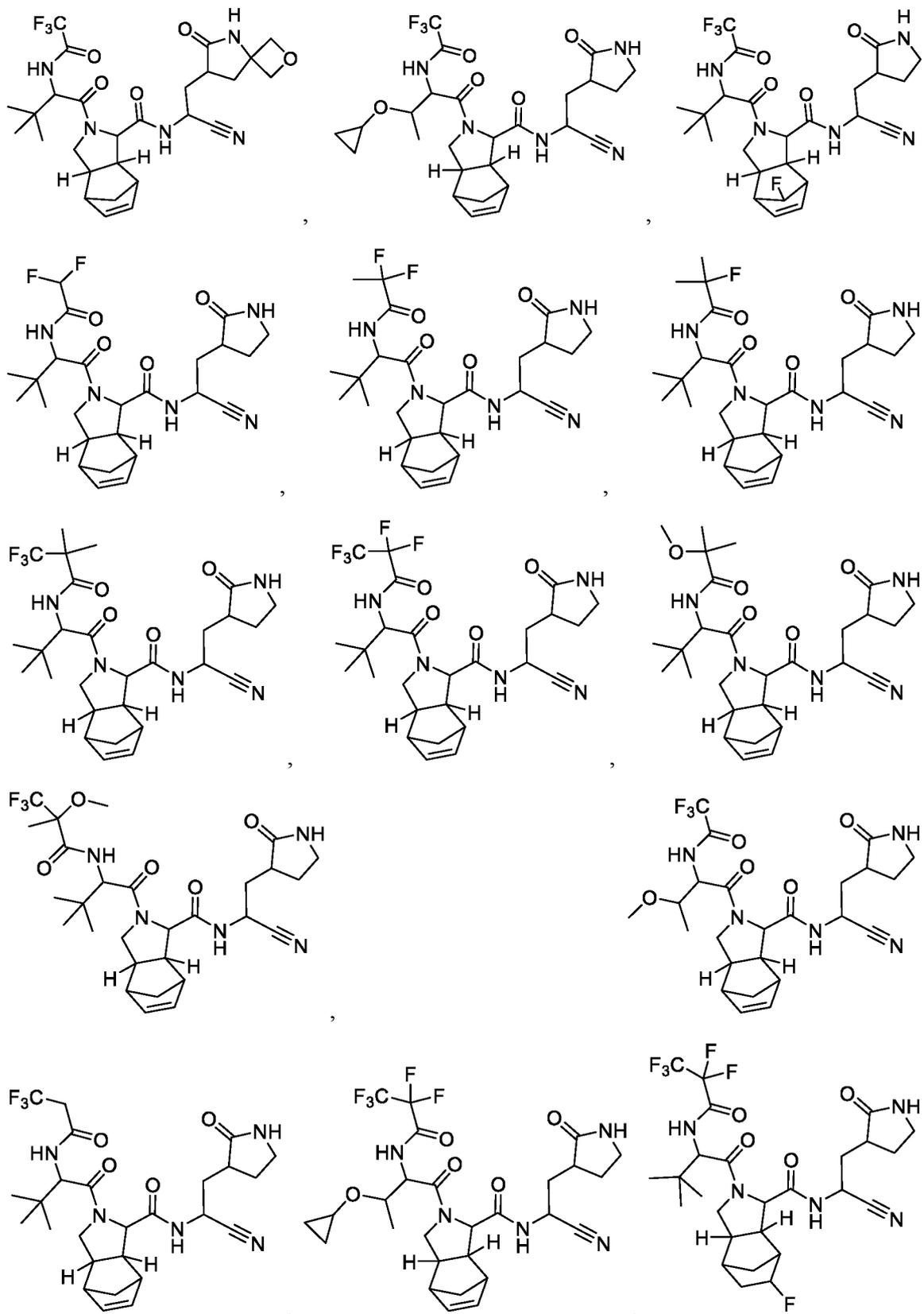


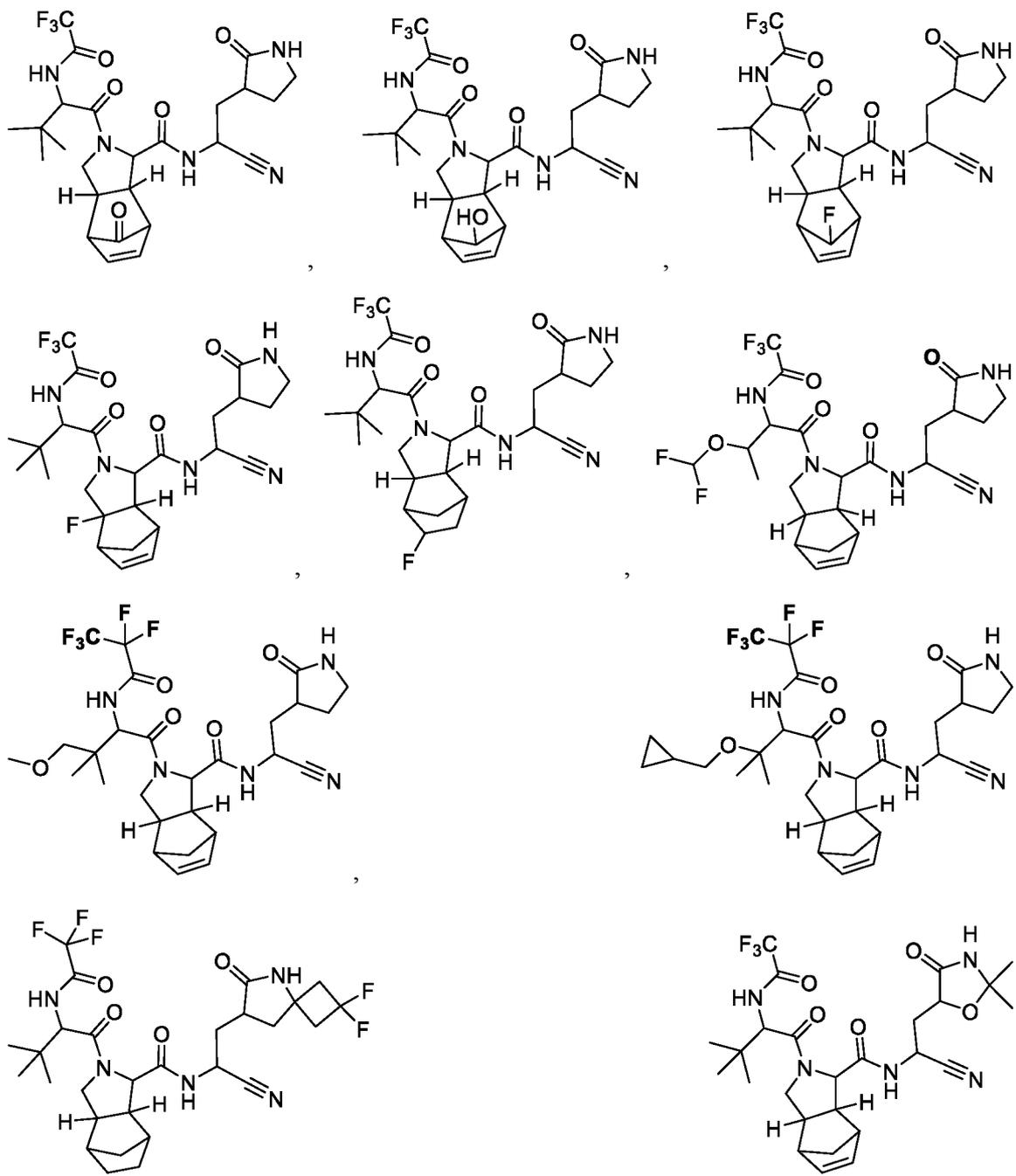


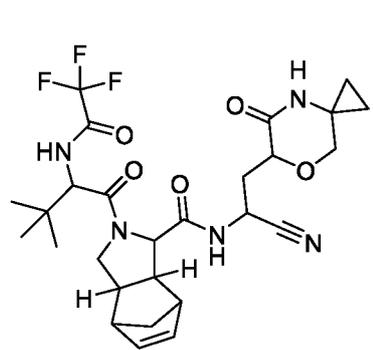
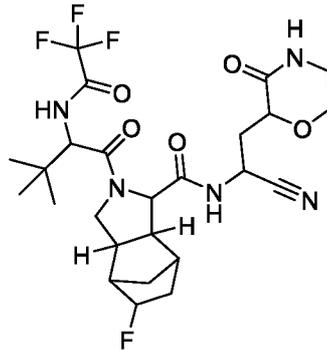
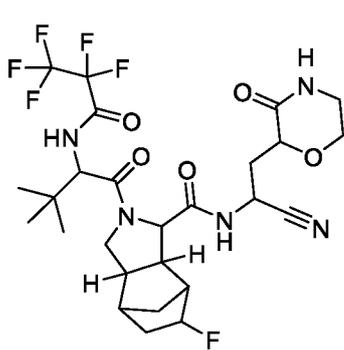
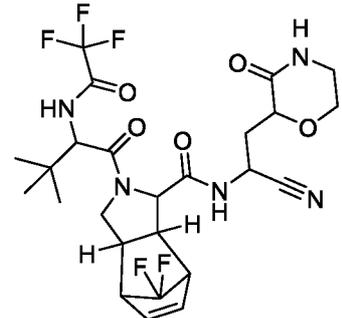
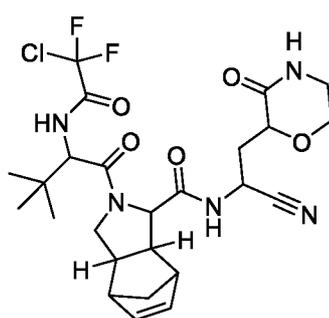
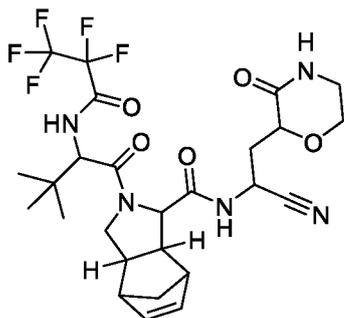
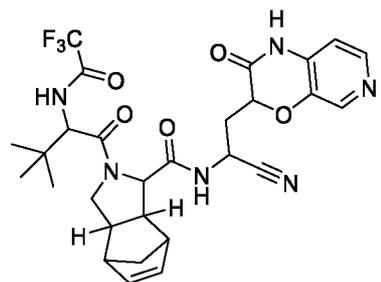
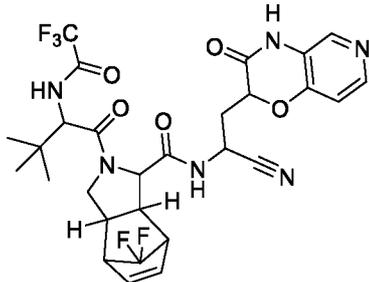
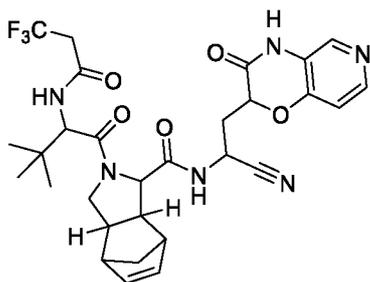
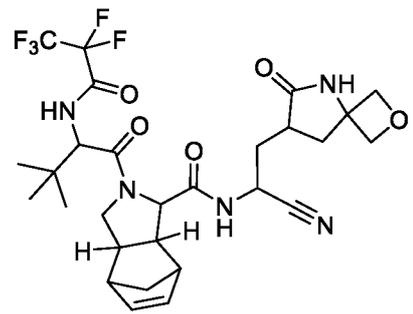
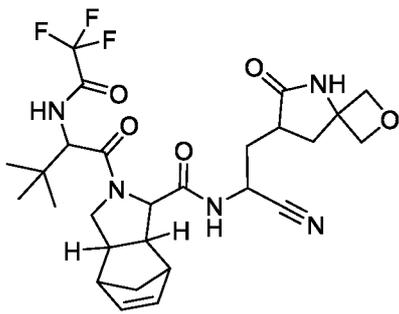


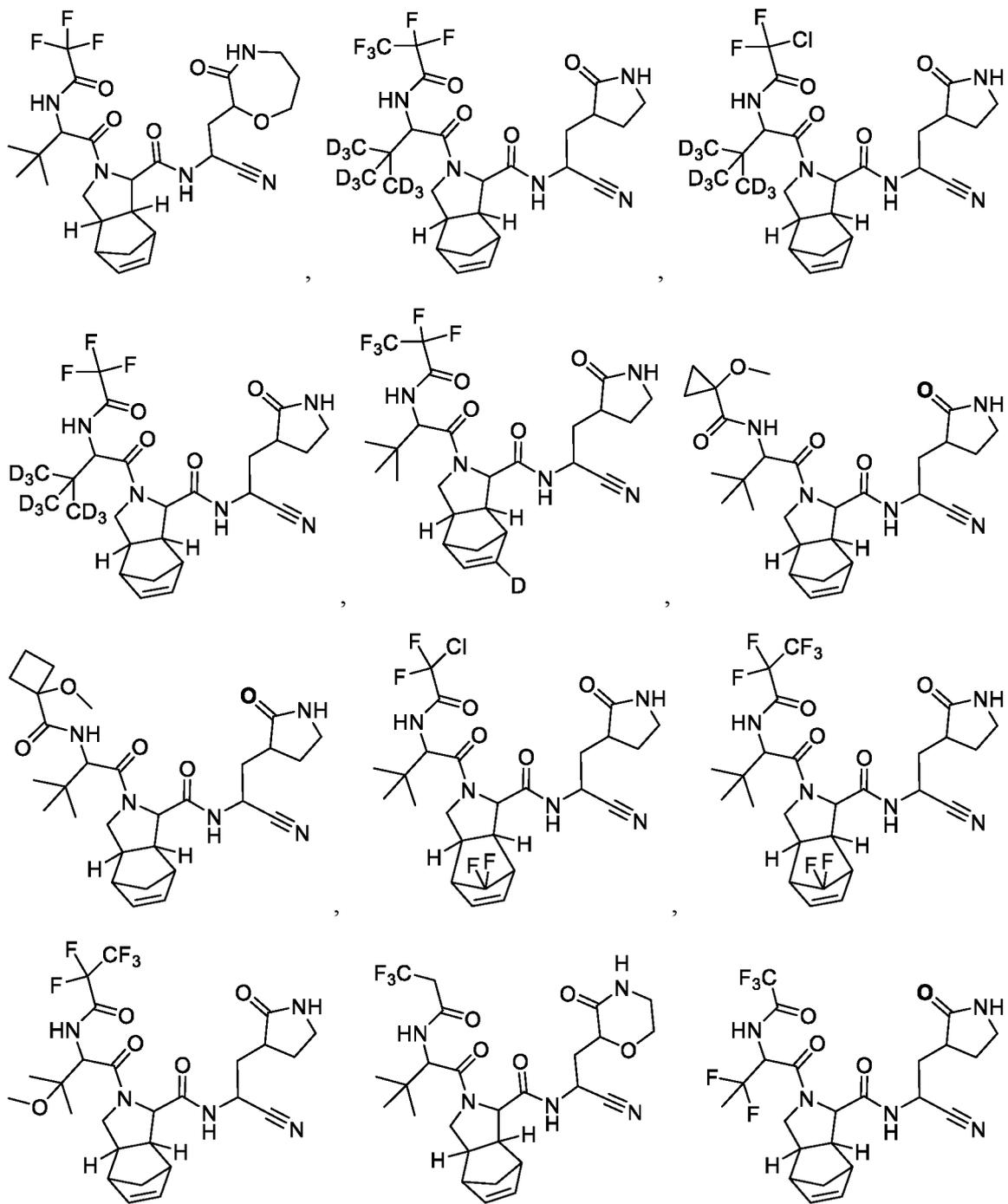


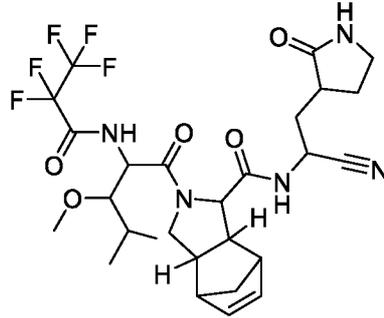
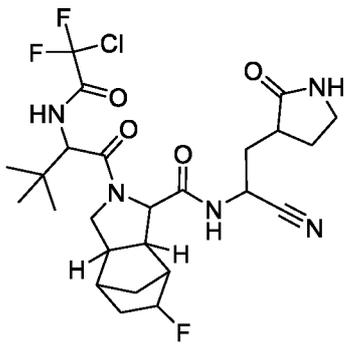










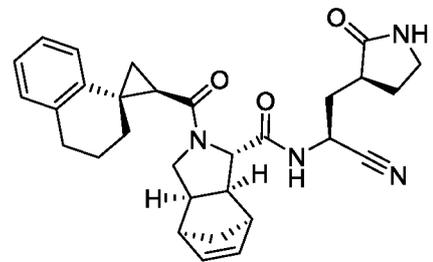
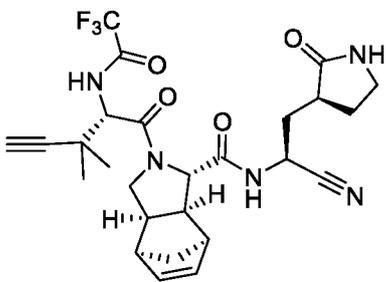
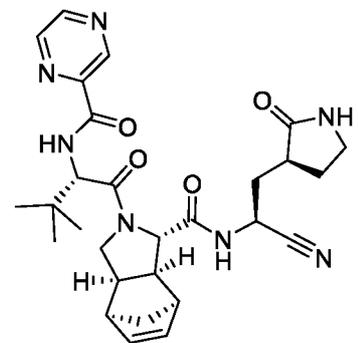
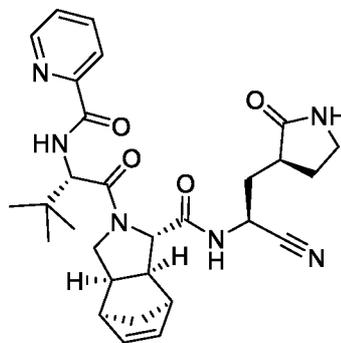
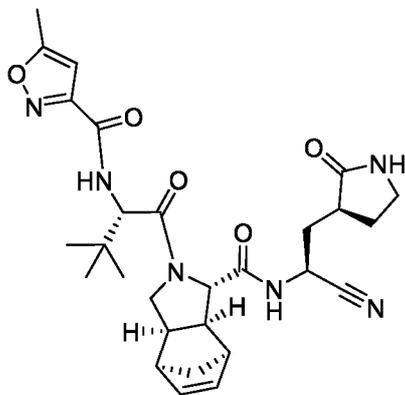
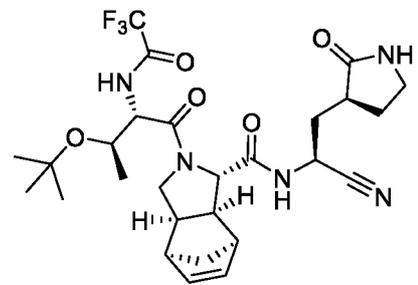
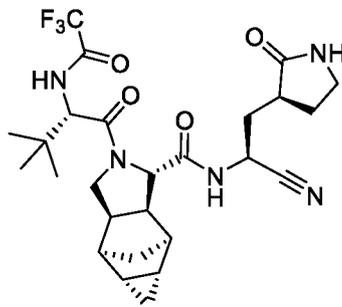
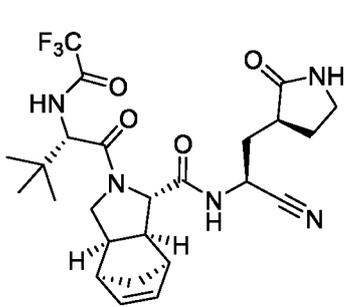


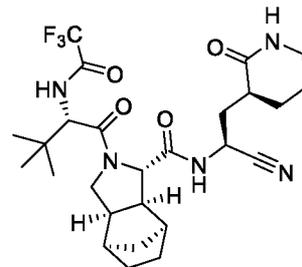
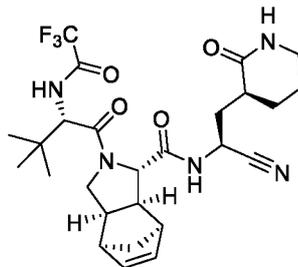
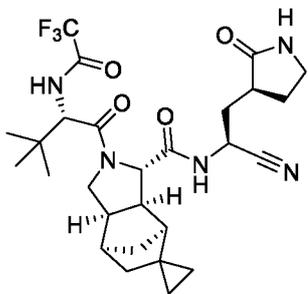
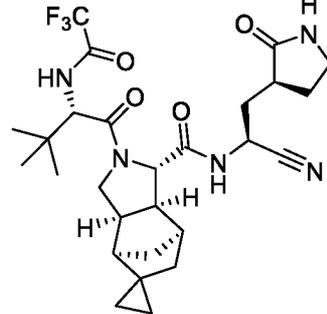
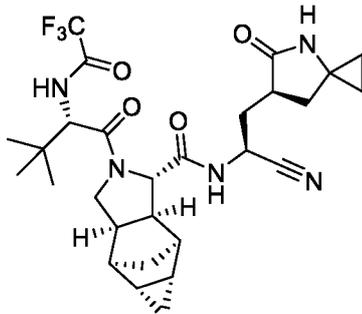
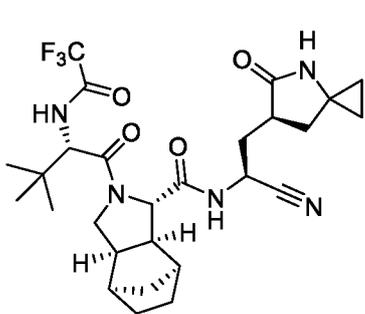
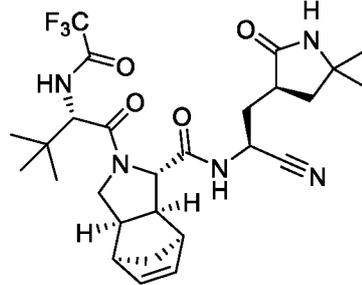
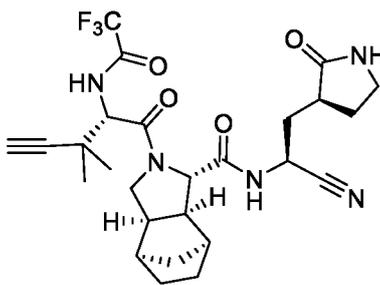
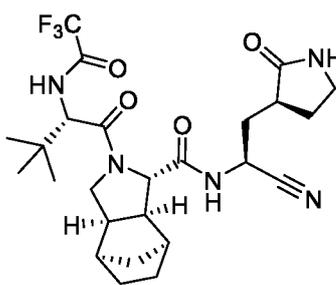
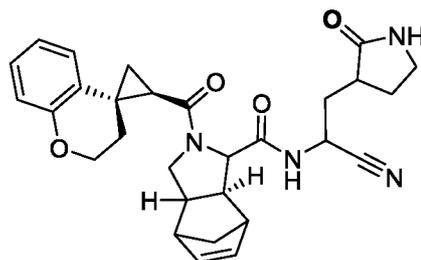
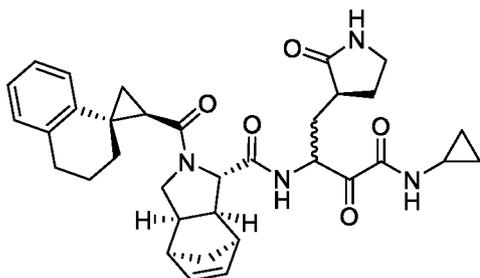
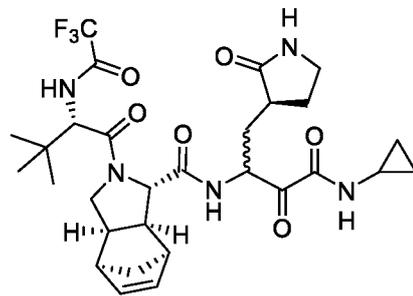
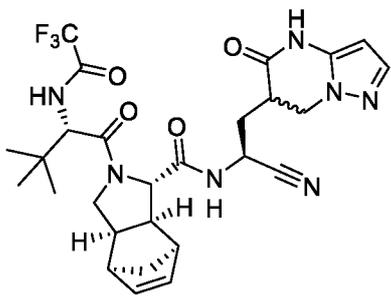
и

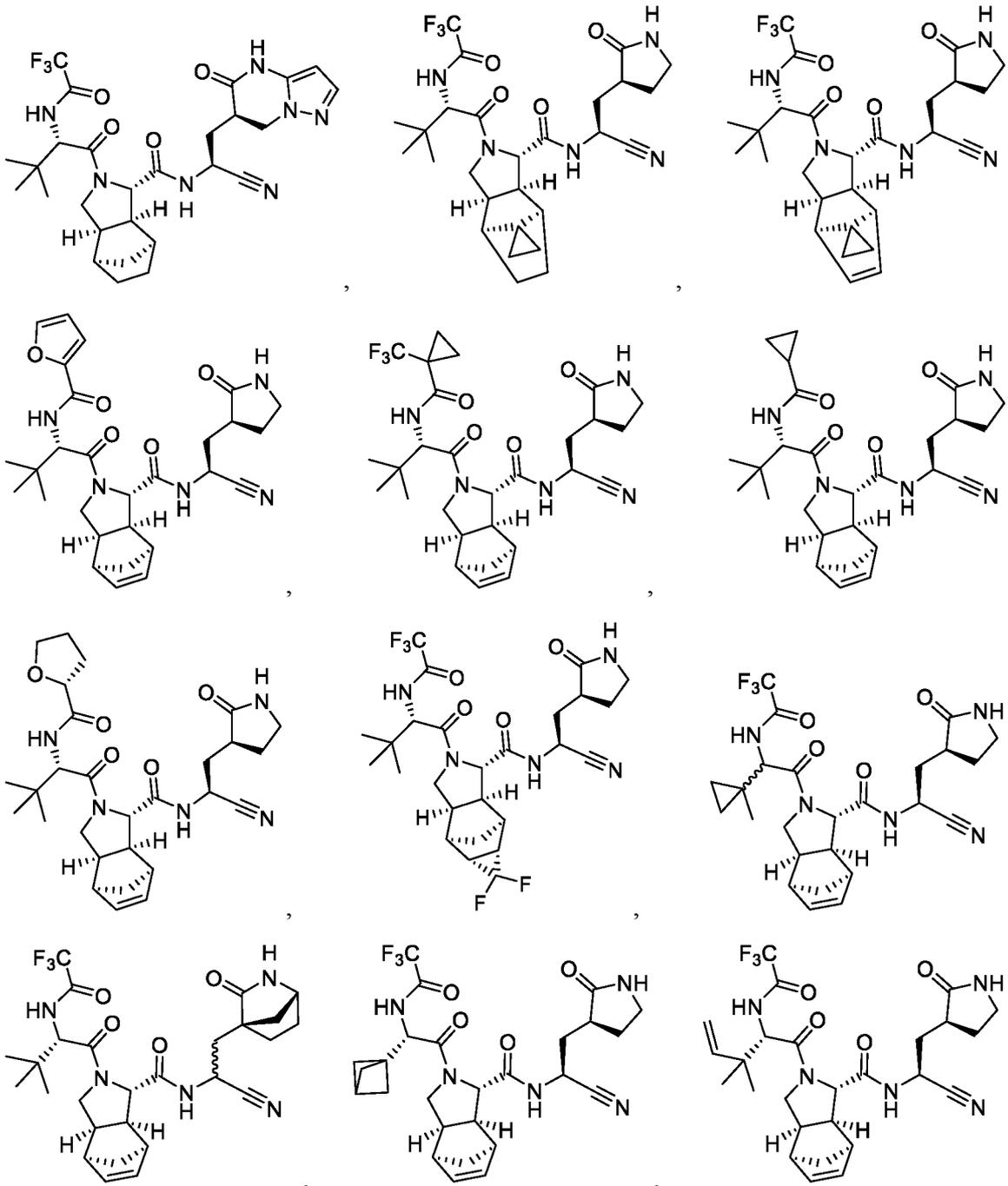
или фармацевтически

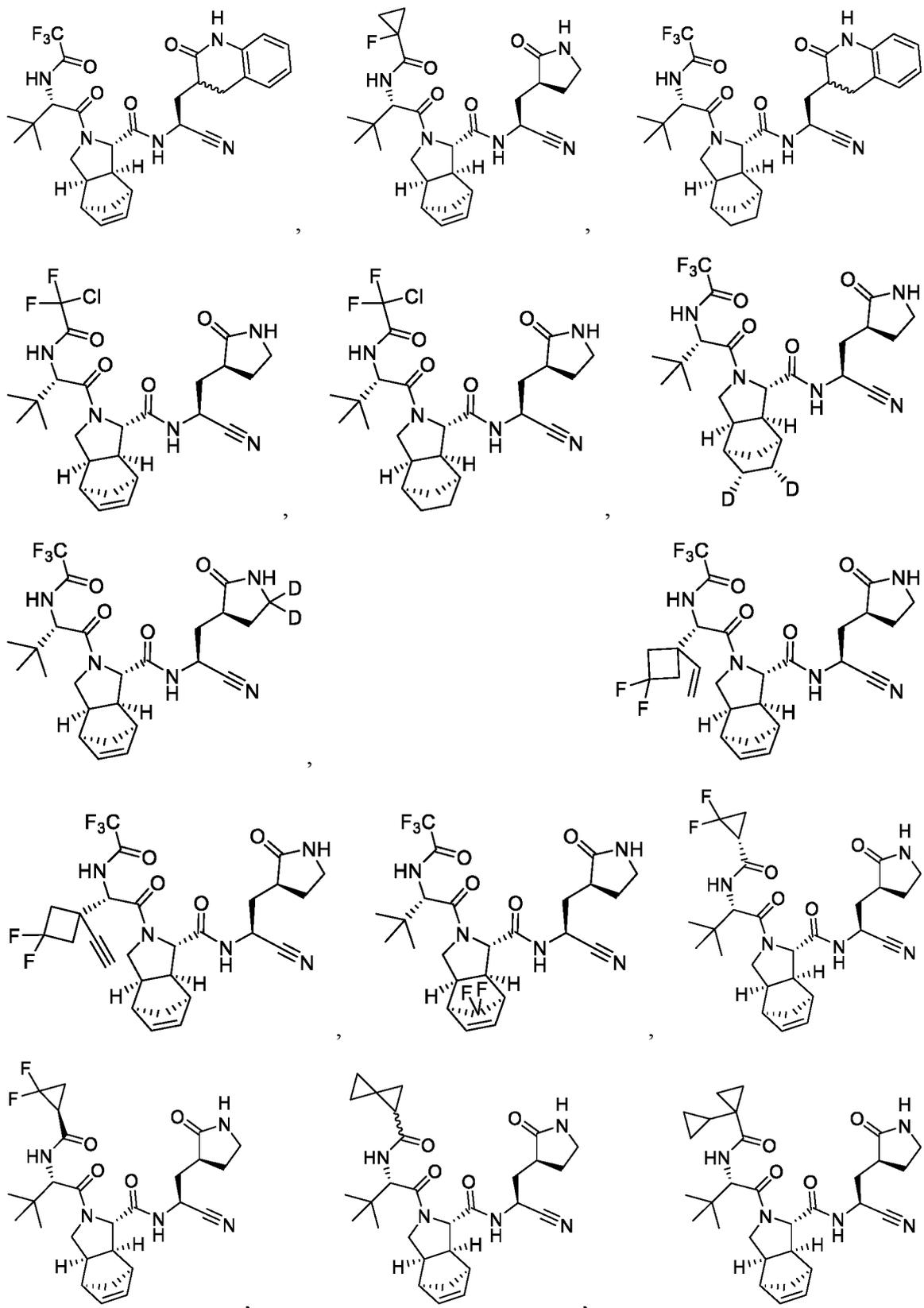
приемлемая соль любого из вышеуказанных.

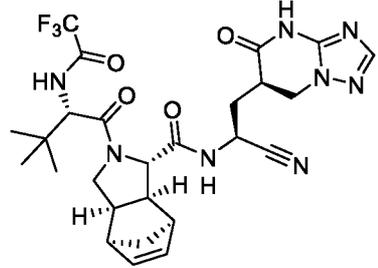
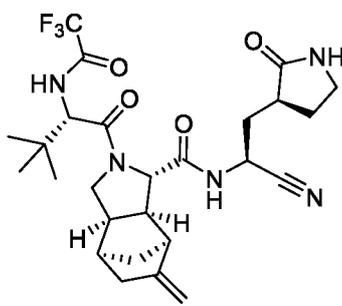
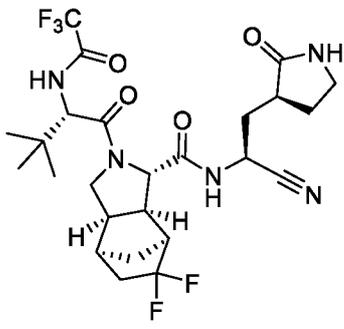
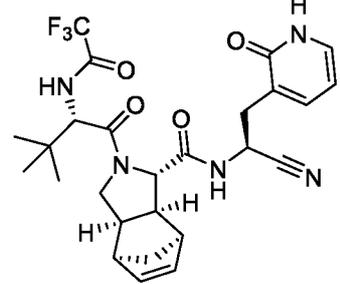
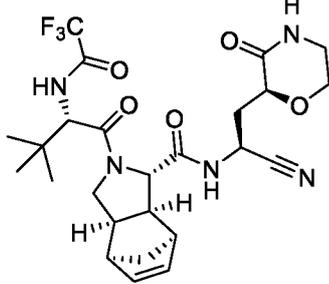
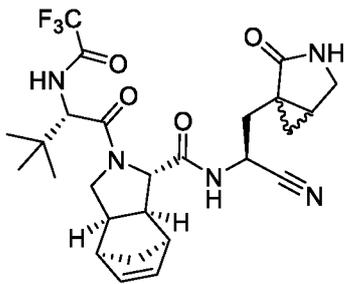
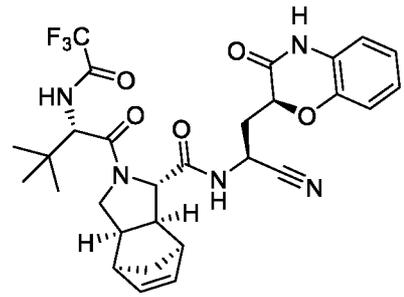
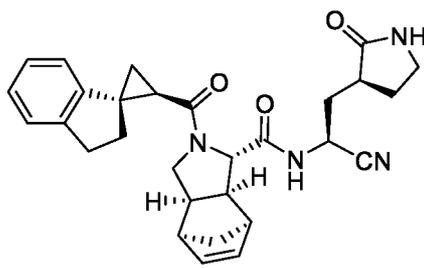
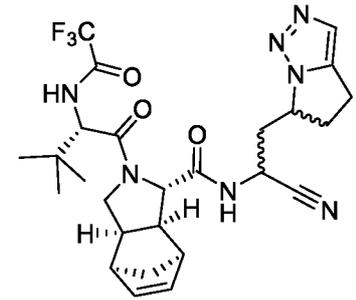
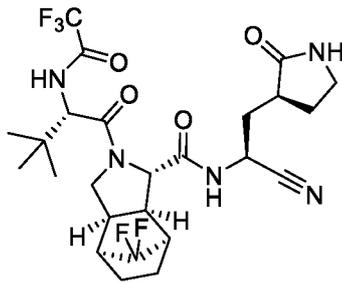
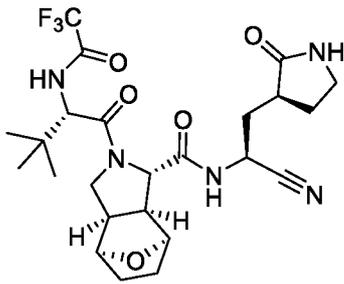
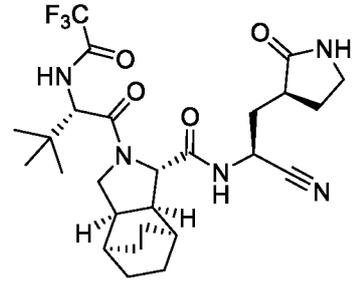
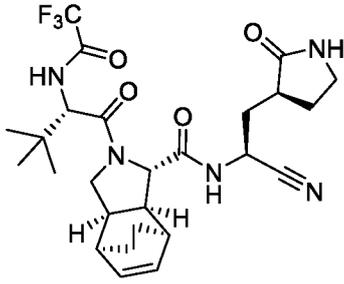
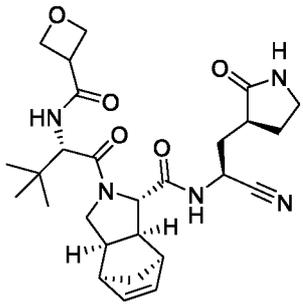
[0108] К дополнительным примерам соединений формулы (I) относятся следующие:

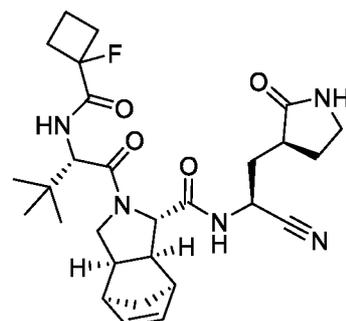
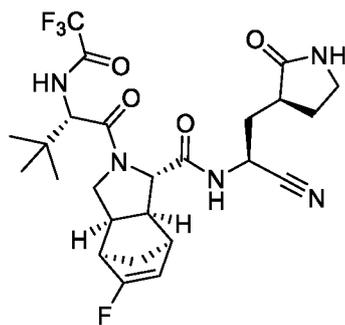
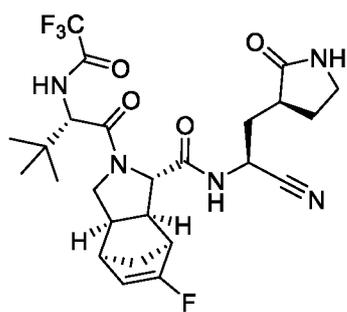
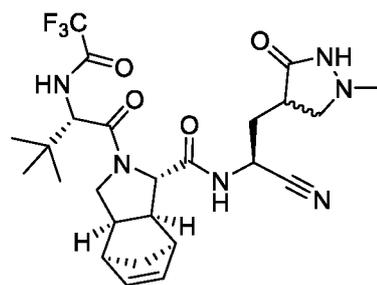
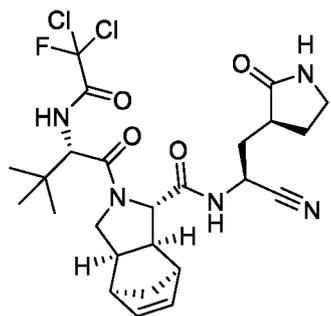
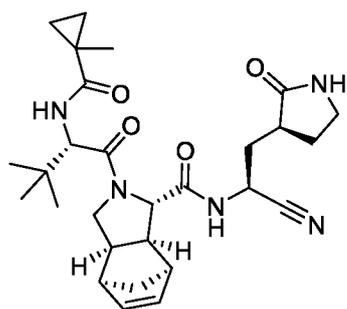
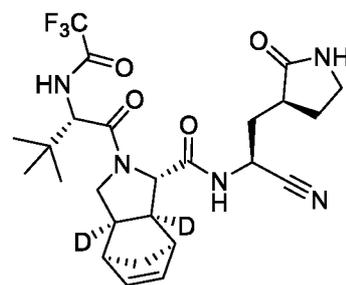
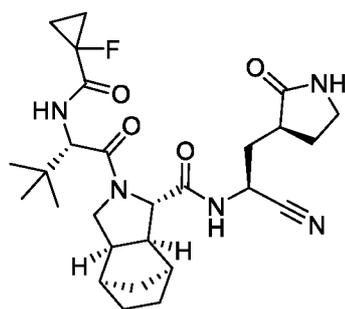
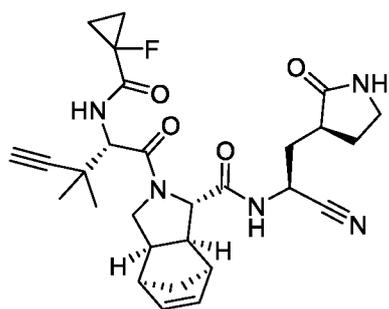
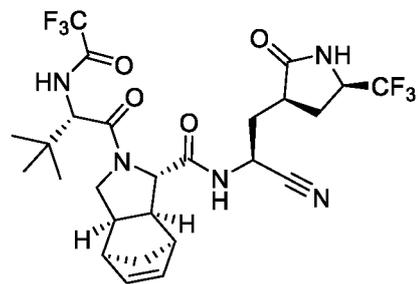
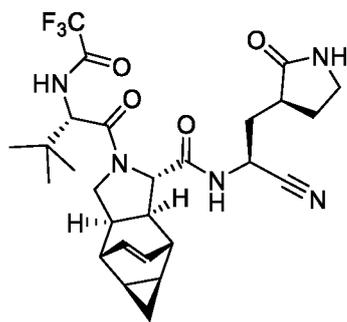


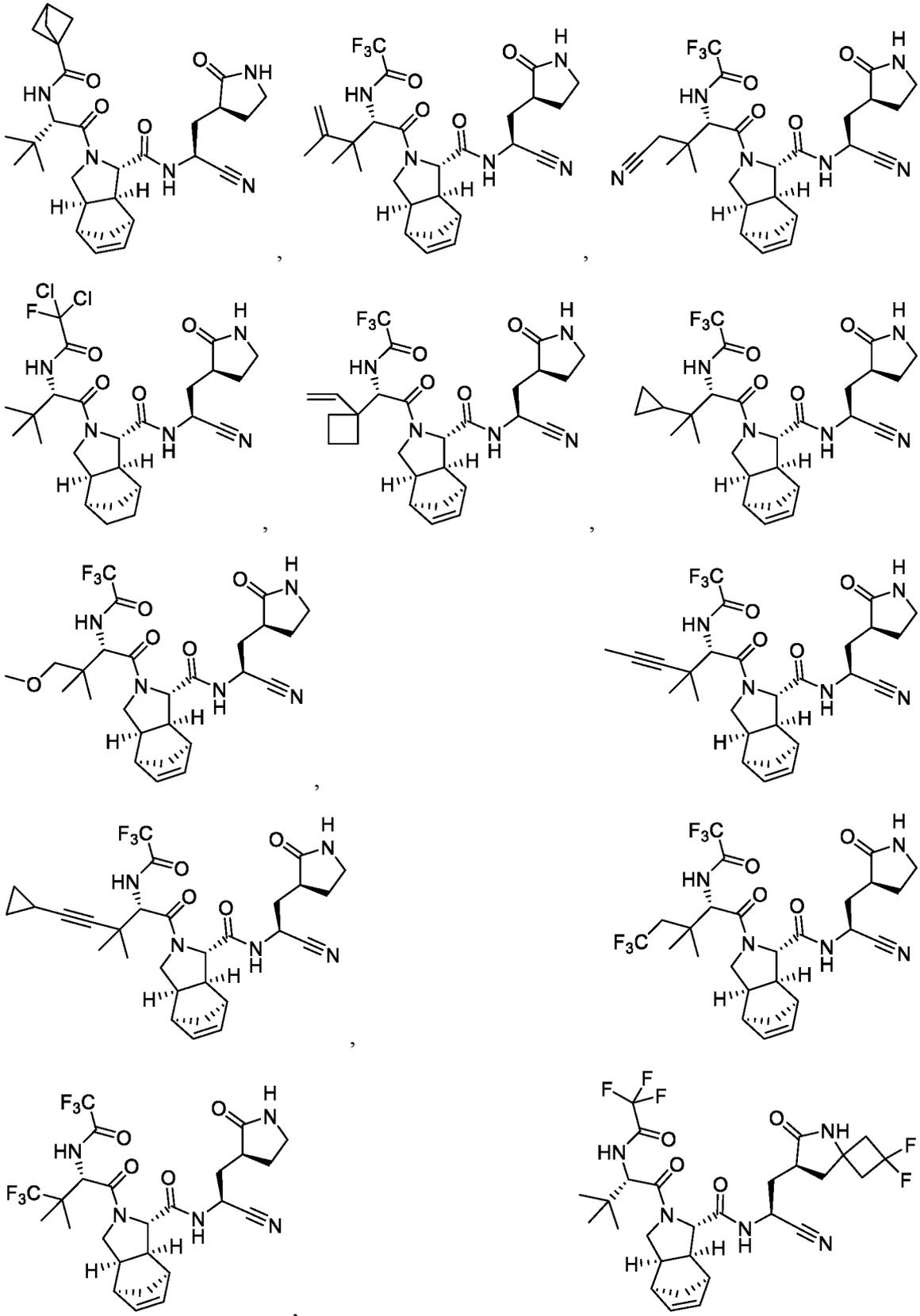


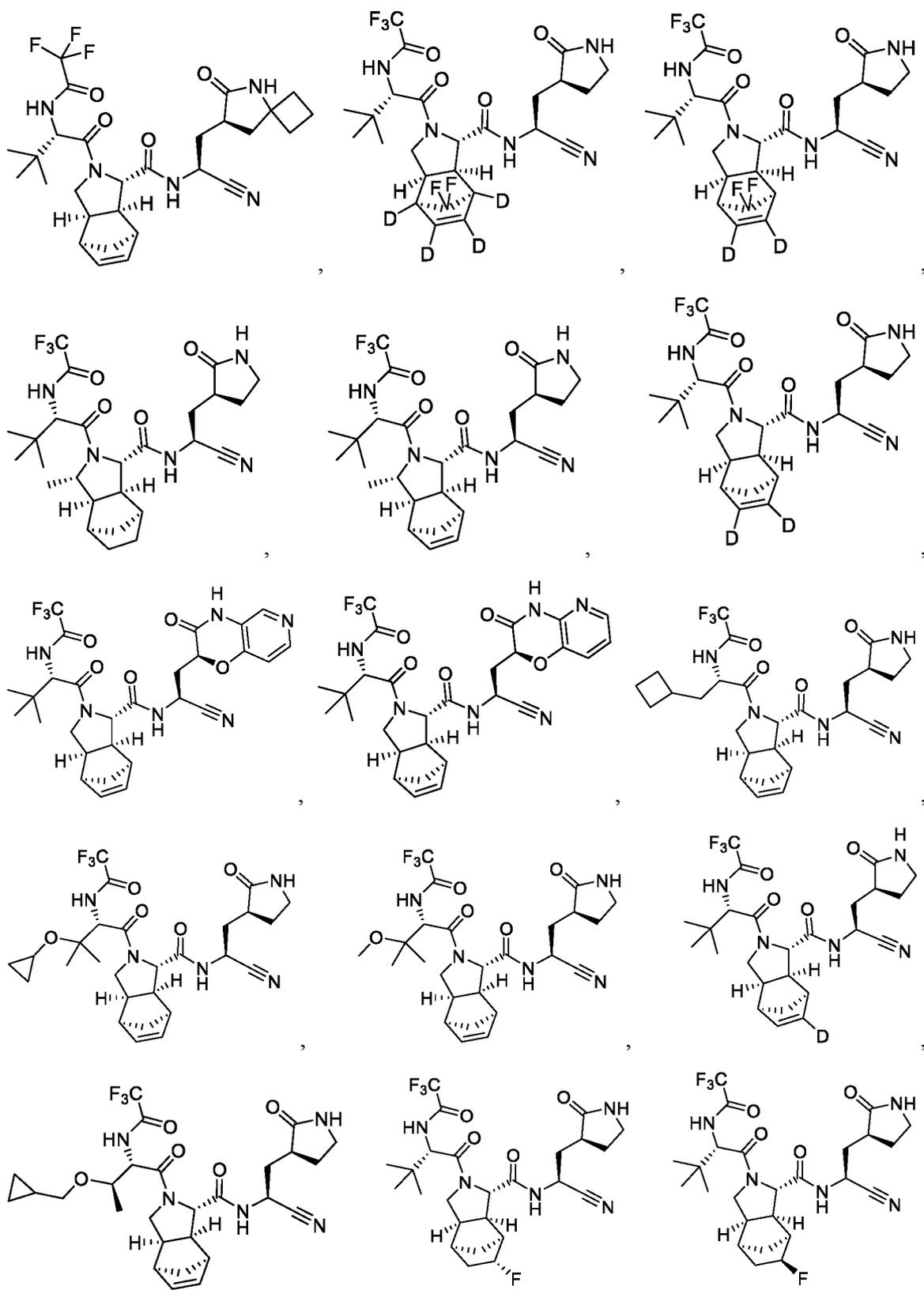


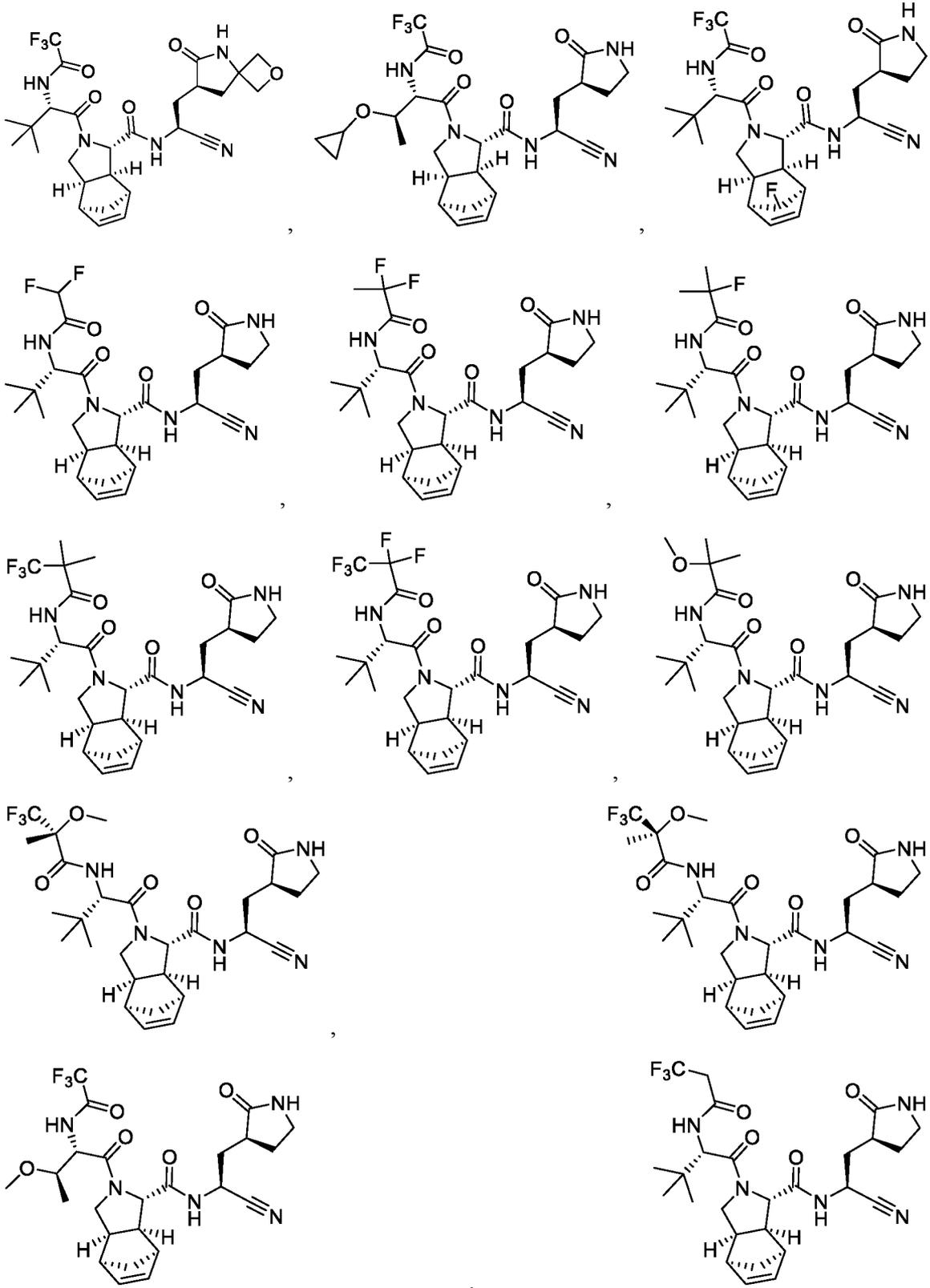


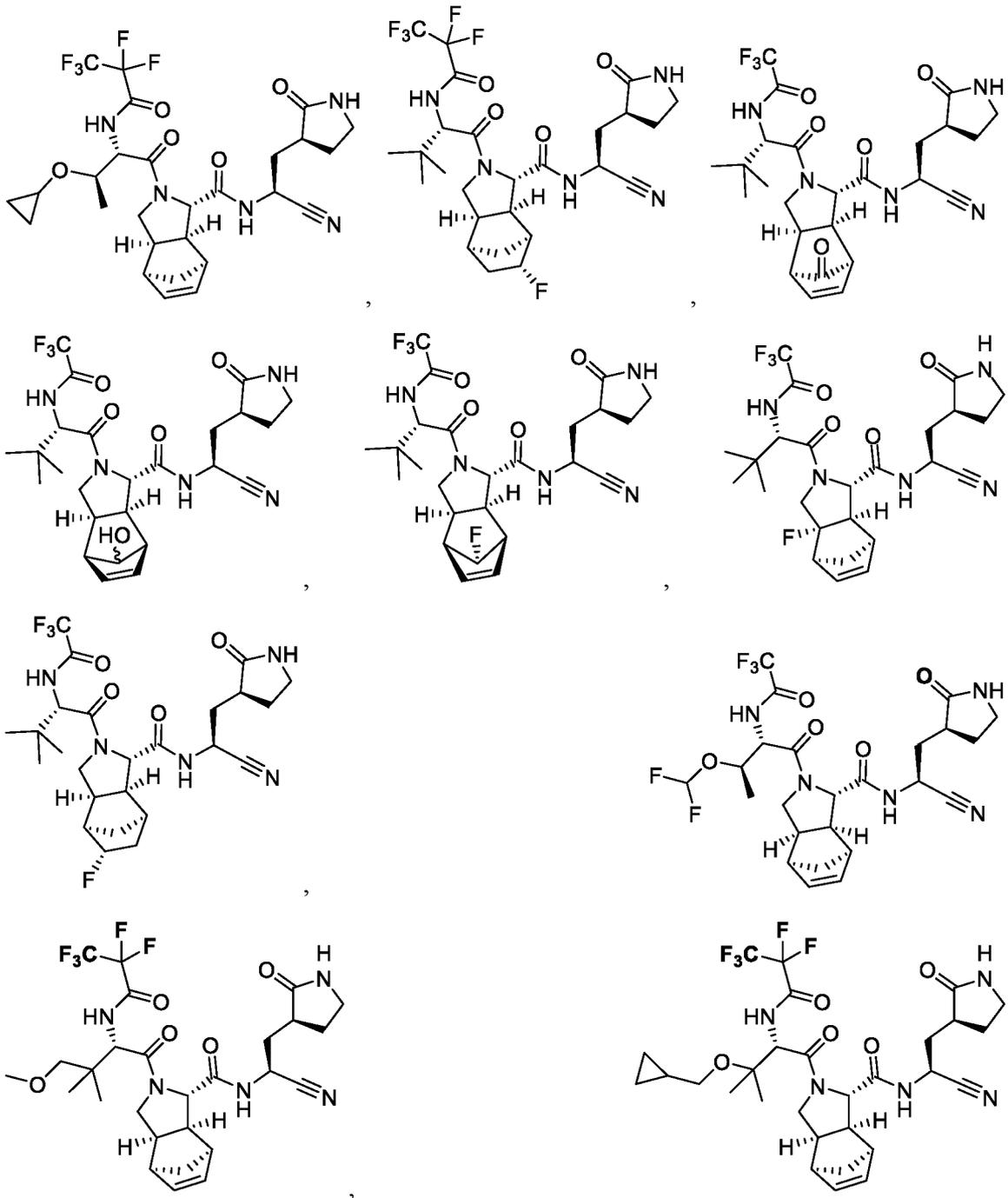


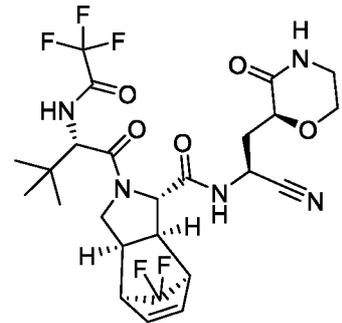
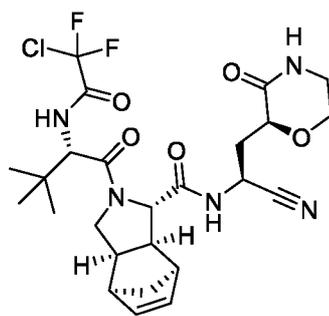
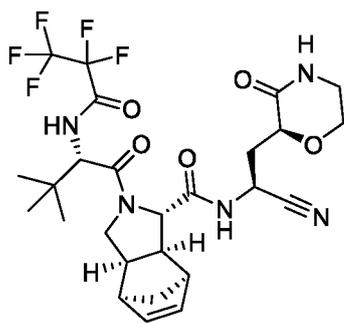
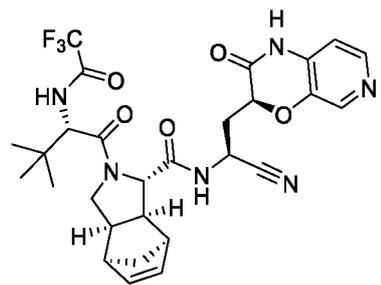
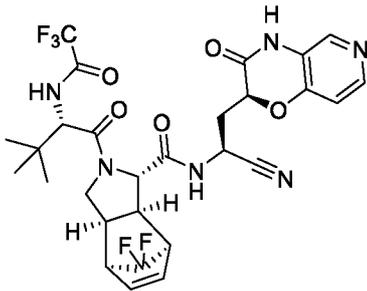
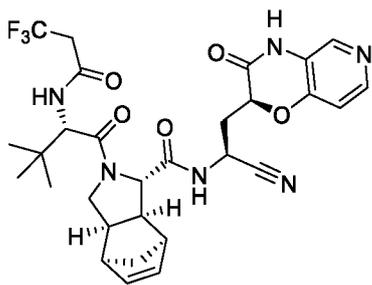
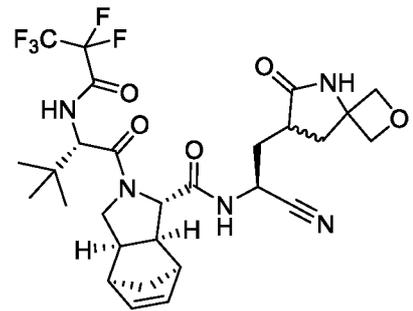
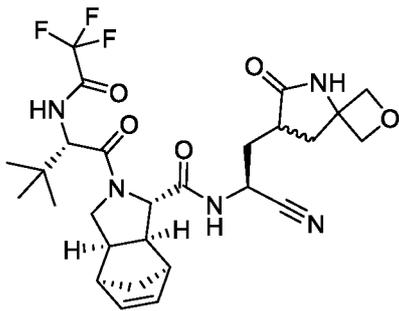
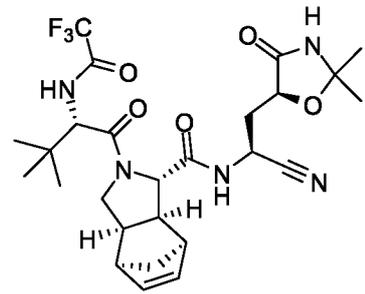
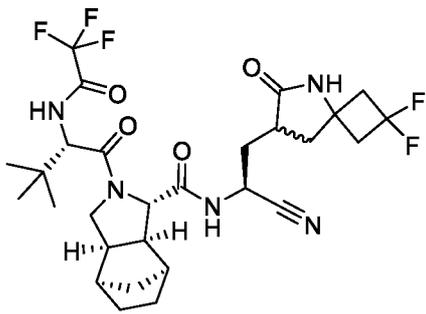


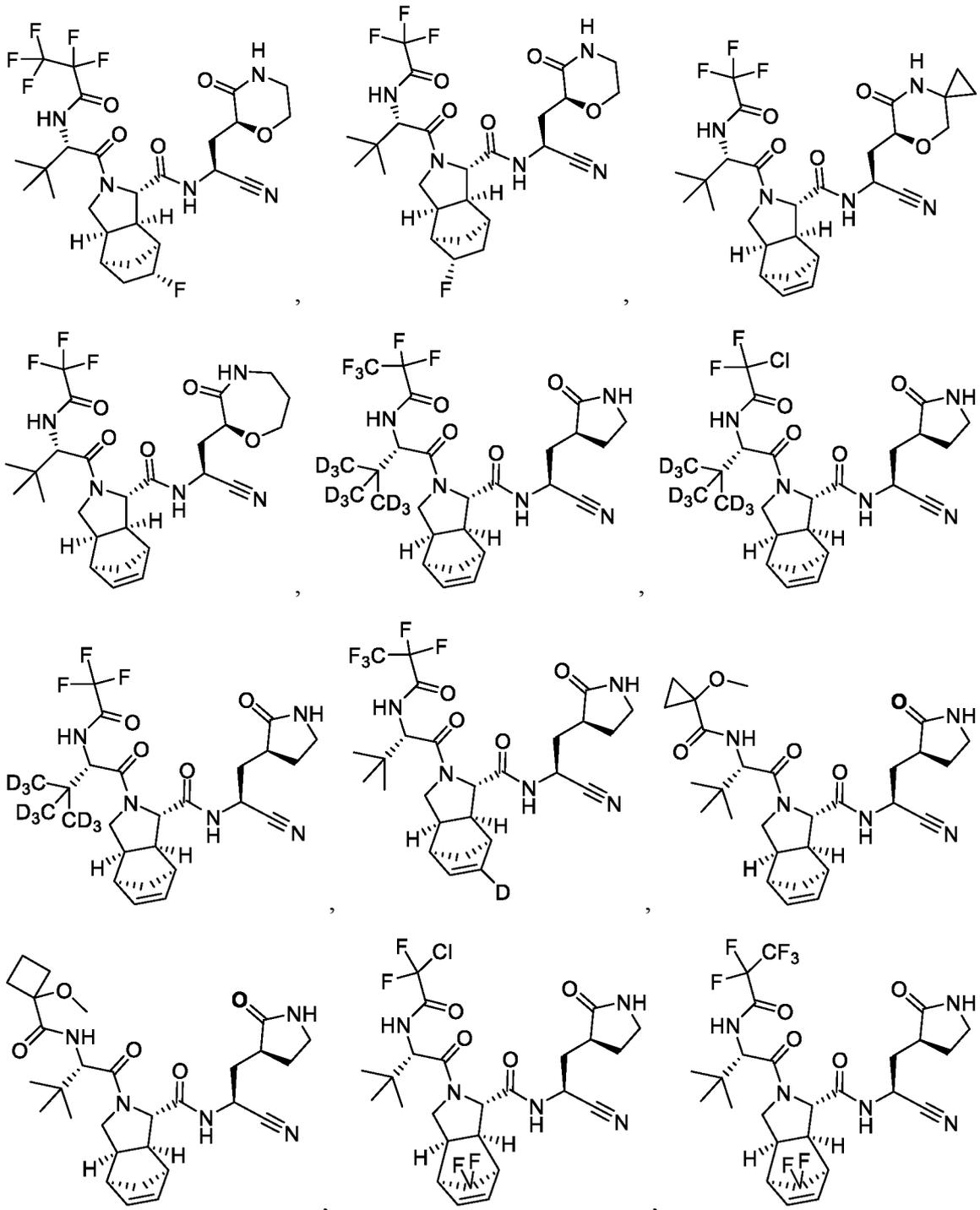


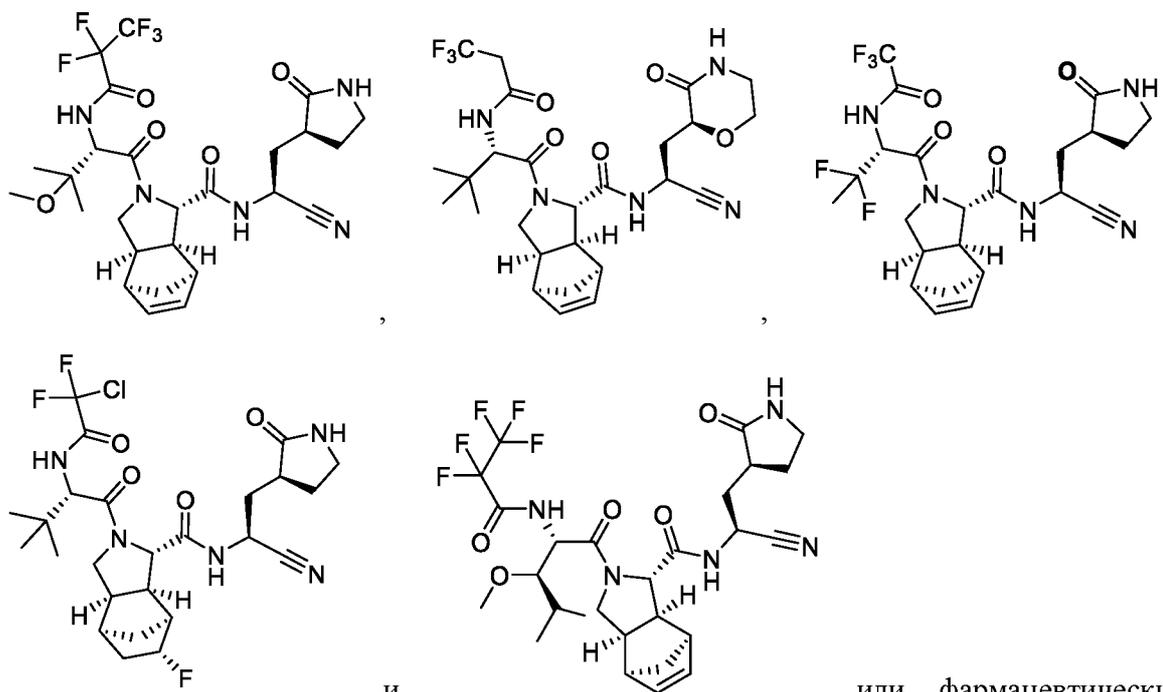








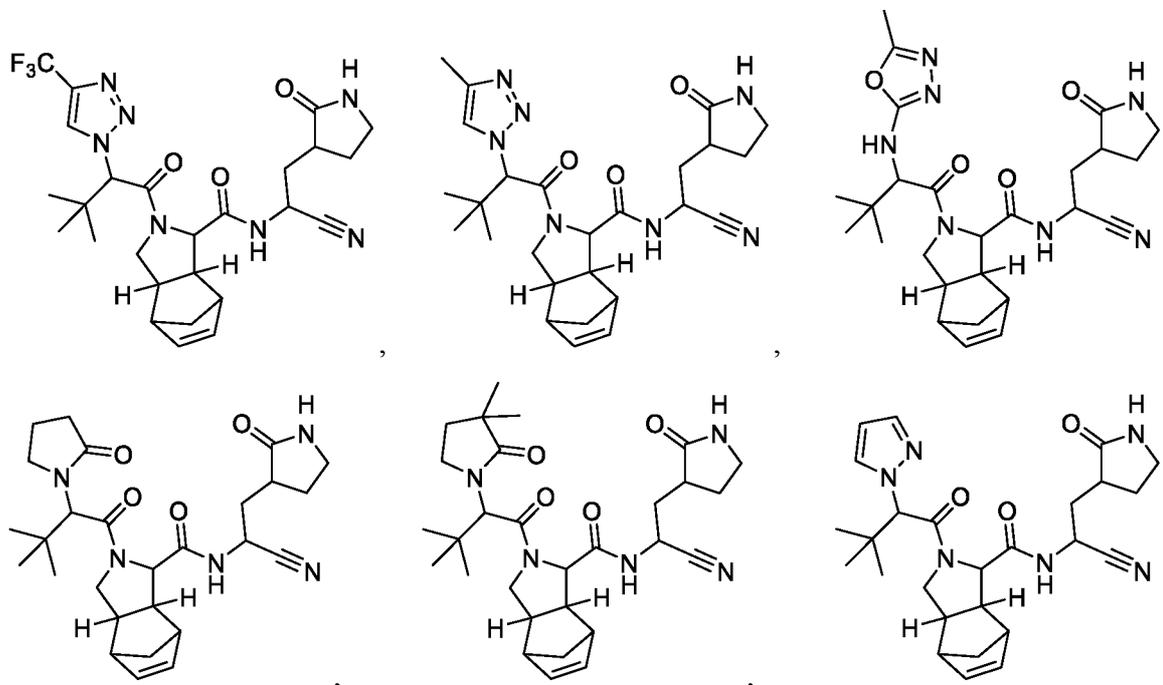


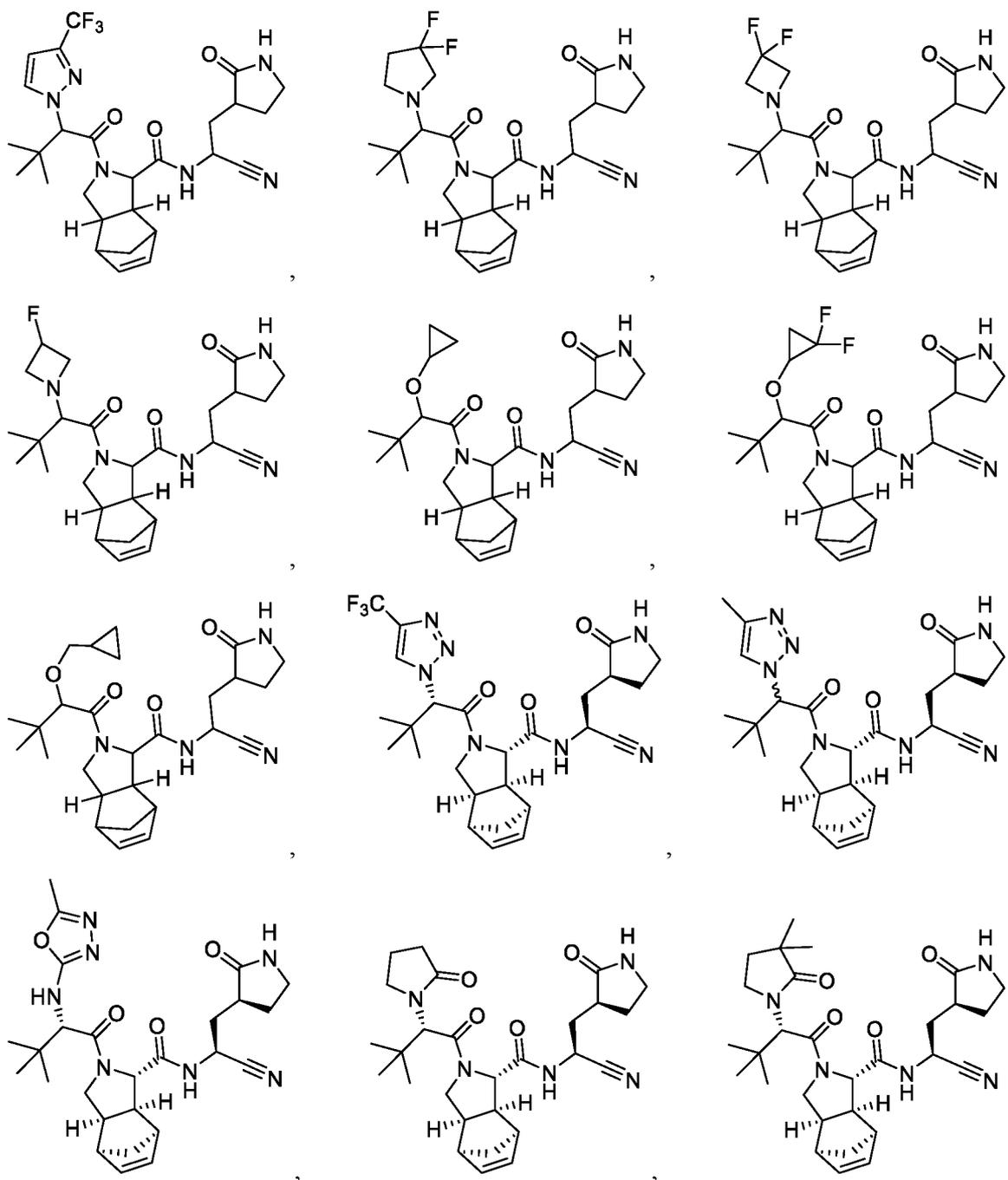


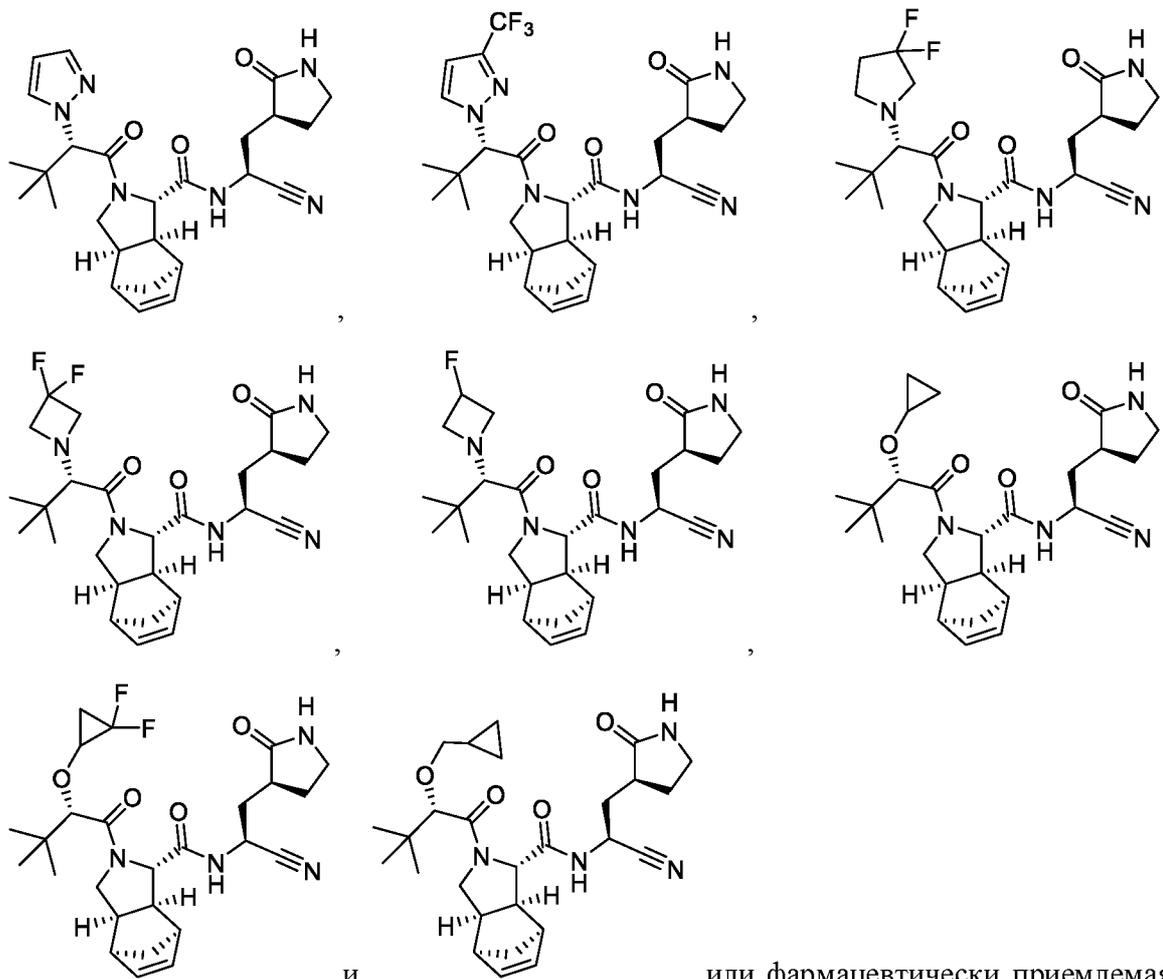
или фармацевтически

приемлемая соль любого из вышеуказанных.

[0109] К дополнительным примерам соединений формулы (I) относятся следующие:

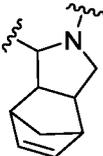
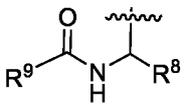


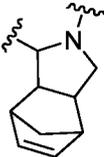


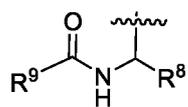


и или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных.

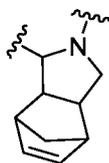
[0110] В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ может представлять

собой  ; а R⁵ может представлять собой  . В некоторых вариантах

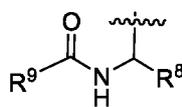
осуществления кольцо A¹ может представлять собой  ; R¹ может представлять собой циано; R² может представлять собой водород; R³ может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять собой водород; а R⁵ может представлять собой



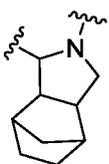
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ может представлять



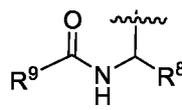
собой ; R¹ может представлять собой циано; R² может представлять собой водород; R³ может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(С₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять



собой водород; R⁵ может представлять собой ; R⁸ может представлять собой незамещенный С₂₋₆ алкил; а R⁹ может представлять собой незамещенный С₁₋₆ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ может представлять

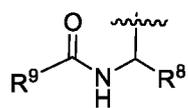


собой ; а R⁵ может представлять собой

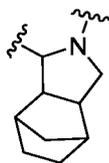


. В некоторых вариантах

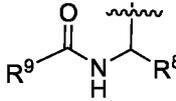
осуществления кольцо A¹ может представлять собой ; R¹ может представлять собой циано; R² может представлять собой водород; R³ может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(С₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять собой водород; а R⁵ может представлять собой

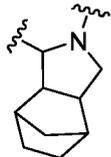


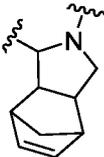
. В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ может представлять



собой ; R¹ может представлять собой циано; R² может представлять собой водород; R³ может представлять собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(С₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять

с собой водород; R⁵ может представлять собой ; R⁸ может представлять собой незамещенный C₂₋₆ алкил; а R⁹ может представлять собой незамещенный C₁₋₆ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ не может представлять

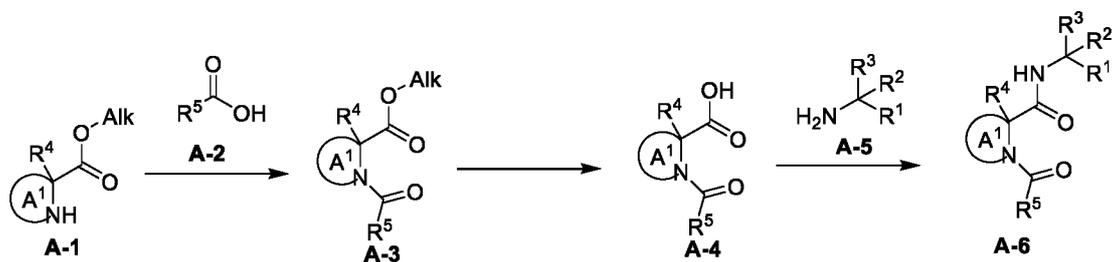
с собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ не может

представлять собой .

Синтез

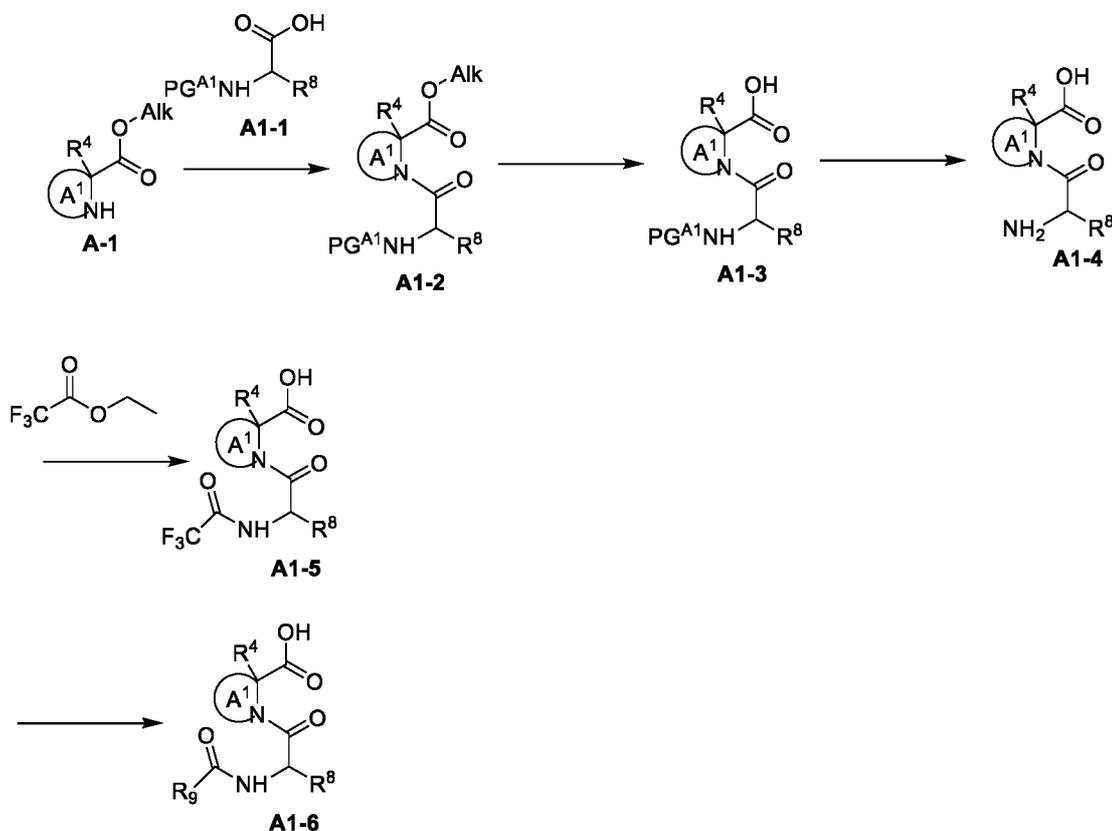
[0111] Соединения формулы (I) и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными способами. Общие пути синтеза для получения соединений формулы (I) показаны и описаны в настоящем документе вместе с некоторыми примерами исходных материалов, используемых для синтеза соединений, описанных в настоящем документе. Кроме того, для целей общих путей синтеза изображенные структуры надлежащим образом защищены, как известно специалисту в данной области, и общие структуры подразумевают включение этих защитных групп. Пути показаны и описаны в настоящем документе только для целей иллюстрации, и они не предназначены и не должны интерпретироваться как ограничивающие каким-либо образом объем формулы изобретения. Специалисты в данной области смогут выявить модификации описанных путей синтеза и предложить альтернативные пути на основе приведенных в настоящем документе описаний; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

Схема А



[0112] На схеме А описан синтез соединений общей формулы (А-6). Сложный аминоэфир общей формулы (А-1) (Alk представляет алкил) вводят в реакцию с кислотой общей формулы (А-2) либо посредством активации карбоновой кислоты посредством ее преобразования в хлорангидрид кислоты с последующей реакцией с аминокислотой в присутствии основания, либо посредством активации кислоты связующим реагентом (таким как НАТУ) с последующим связыванием со сложным аминоэфиром в присутствии основания (такого как DИРЕА), что приводит к образованию соединения общей формулы (А-3). Функциональную группу сложного эфира общей формулы (А-3) можно гидролизовать, например, в щелочных условиях – OAlk или –OMe, используя LiOH в MeOH, с получением соединения общей формулы (А-4). Дальнейшее соединение карбоновой кислоты общей формулы (А-4) с амином общей формулы (А-5) может давать соединение общей формулы (А-6). Для цели общего синтеза R¹ может представлять собой латентную функциональную группу, преобразованную в функциональную группу, описанную в настоящем документе для R¹.

Схема А1



[0113] Альтернативно, как описано на схеме А1, подгруппа аминокислот общей формулы (А1-5) может быть получена так, как описано на схеме А1. Защищенная (PG^{A1}) аминокислота общей формулы (А1-1) может быть связана с аминоэфиром общей формулы (А-1) в известных условиях образования амида, например, $NATU$ и $iso-Pr_2NEt$. Сложный эфир соединения формулы (А1-2) может быть удален, например, с помощью $LiOH$ в THF/H_2O , что позволяет получать кислоту общей формулы (А1-3). Защитную группу PG^{A1} можно удалить, например, посредством обработки TFA в случае, если PG^{A1} представляет собой Boc , что приводит к получению соединения общей формулы (А1-4). Это соединение можно преобразовать в соединение общей формулы (А1-5) (например, посредством обработки этил 2,2,2-трифторацетатом в присутствии триэтиламина) или альтернативно в соединение общей формулы (А1-6) (например, посредством обработки соединения общей формулы (А1-4) алкилтригалогенацетатом (например, этил 2,2-дихлор-2-фторацетатом, метил-2-хлор-2,2-дифторацетатом или этил 2-хлор-2,2-дифторацетатом) в присутствии основания,

такого как триэтиламин (и необязательно добавки, такой как N-метилимидазол), или алкил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноатом (например, метил или этил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноатом) в присутствии основания (например, триэтиламина и добавки, например, N-метилимидазола)).

[0114] Общая методика синтеза аминокислот общей формулы (A1-1) или предшественники, которые специалист в данной области может преобразовать в аминокислоту общей формулы (A1-1), описаны в литературе и включают следующие примеры:

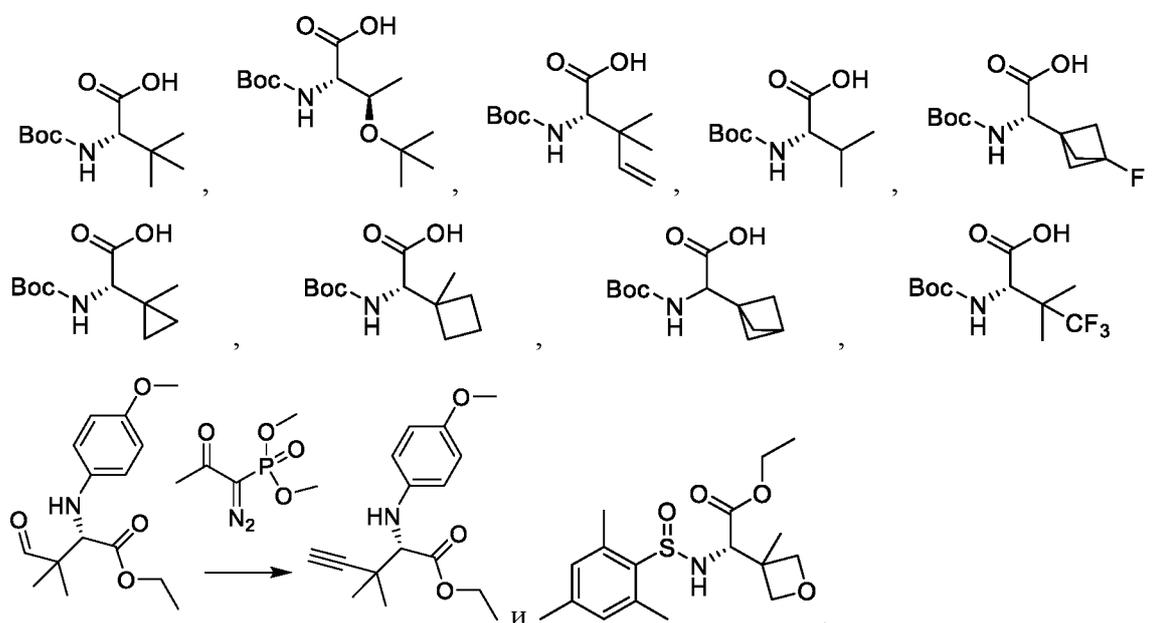
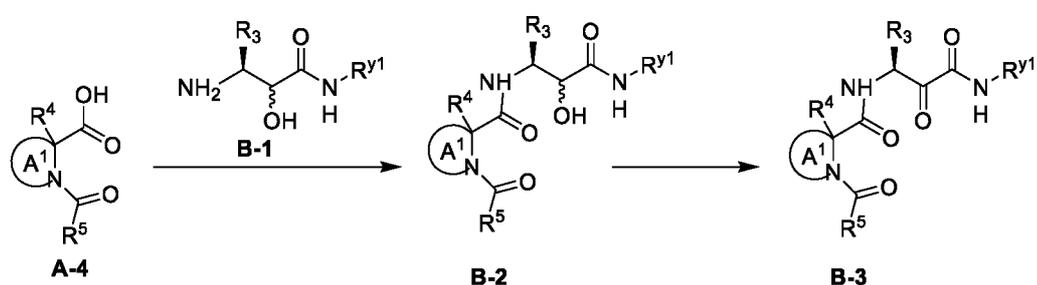


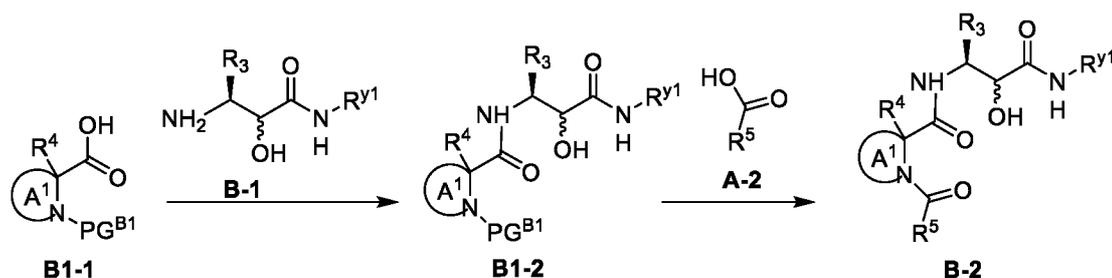
Схема В



[0115] На схеме В карбоновую кислоту общей формулы (A-4) можно соединить с аминокислотой общей формулы (B-1), например, под действием связывающего реагента (такого как ТЗР) и основания (например, DIPEA). Полученное

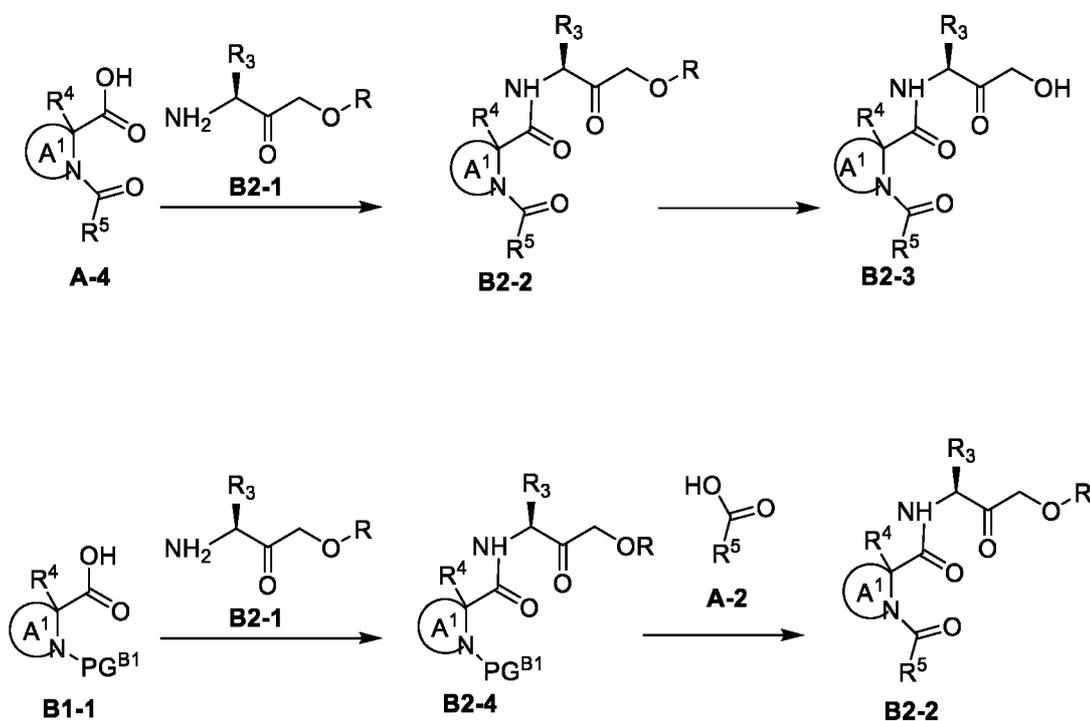
соединение общей формулы (B-2) может быть окислено с получением соединения общей формулы (B-3). На схеме В R^{y1} может являться частью кетоамида, описанного в настоящем документе в отношении R¹.

Схема В1



[0116] Альтернативно, как показано на схеме В1, аминокислоту общей формулы (B1-1) (где PG^{B1} представляет собой защитную группу азота, например, -Boc) можно соединить с соединением общей формулы (B-1) аналогично описанию преобразования соединения общей формулы (A-4) в соединение общей формулы (B-2). Защитная группа может быть удалена, например, посредством обработки кислотой в случае, если PG^{B1} представляет собой Boc, с последующим связыванием с соединением общей формулы (A-2), что приводит к образованию соединения общей формулы (B-2).

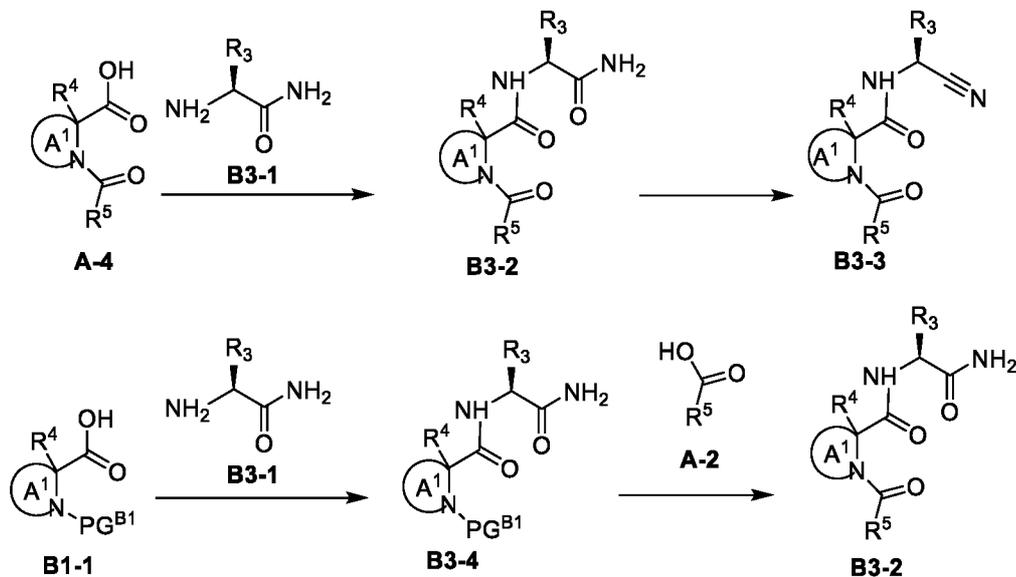
Схема В2



[0117] Как описано в настоящем документе, R¹ может представлять собой замещенный ацил, где возможные группы, которые могут присутствовать на ациле, включают гидроксильную, замещенную или незамещенную алкокси (например, –O– (незамещенный C_{1–4} алкил) и –O– (незамещенный C_{3–6} циклоалкил)), незамещенный C_{1–4} алкил (такой как гетероарил, замещенный незамещенным C_{1–4} алкилом), замещенный или незамещенный фенокси или замещенный или незамещенный бензилокси). На схеме В2 R может представлять собой любой из вышеупомянутых фрагментов, которые могут присутствовать на замещенном ациле для R¹. Соединения общих формул (B2-2) и (B2-3) могут быть получены так, как описано применительно к схеме В2. Аминокетонное соединение общей формулы (B2-1) может быть соединено с карбоновой кислотой общей формулы (A-4) или (B1-1) в стандартных условиях связывания амида. Соединение общей формулы (B2-2) может быть необязательно дополнительно преобразовано в гидроксикетон общей формулы (B2-3), например, если R представляет собой бензильную группу, с помощью каталитического гидрогенолиза. Группу PG^{B1} соединения общей формулы (B2-4) можно удалять (например, если PG^{B1} представляет собой Вос-группу, посредством обработки HCl в Et₂O). Затем амин может быть

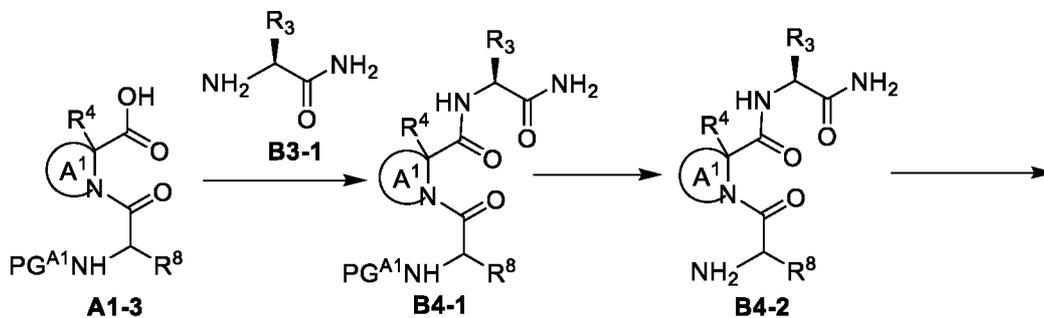
соединен с карбоновой кислотой общей формулы (A-2) в стандартных условиях образования амида с получением соединения общей формулы (B2-2).

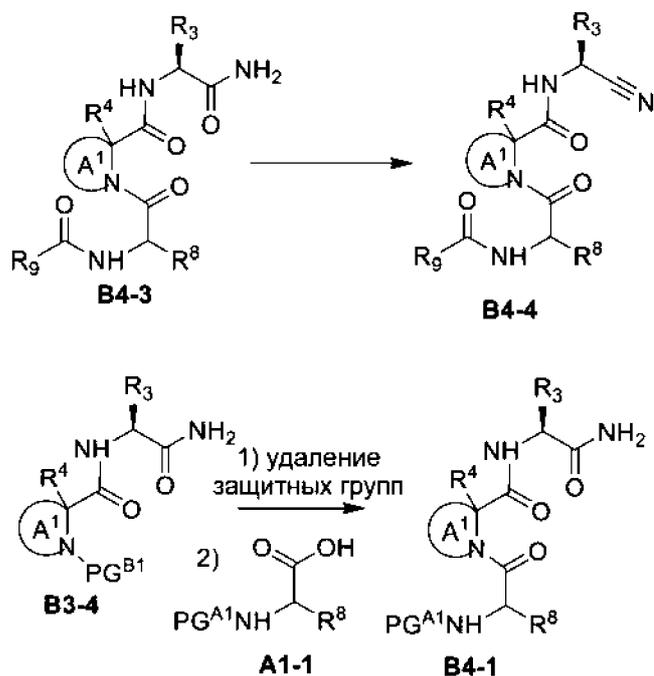
Схема В3



[0118] Аналогично описанному на схеме В2 для соединения формулы (B2-2), с использованием амида общей формулы (B3-1) вместо соединения общей формулы (B2-1) можно получить соединение общей формулы (B3-2). Преобразование соединения общей формулы (B3-2) в соединение общей формулы B3-3 может, например, происходить под действием трифторуксусного ангидрида (TFAA) и пиридина в CH_2Cl_2 или посредством применения реагента Бёрджесса.

Схема В4

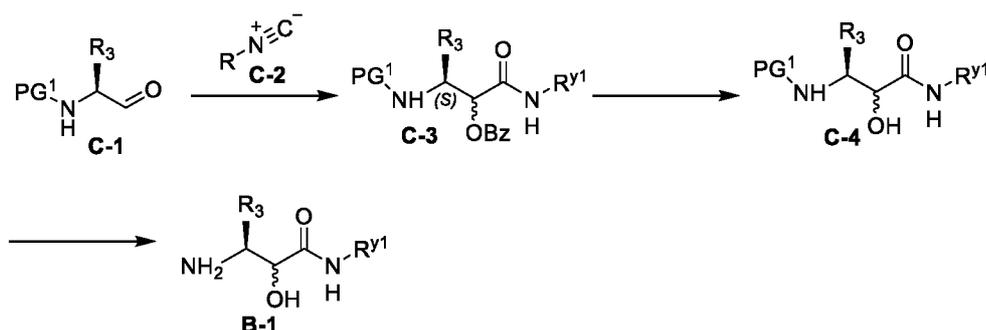




[0119] Для цели общего синтеза преобразования, описанные на схеме В3, включают преобразования, описанные на схеме В4, где соединение общей формулы (A1-3) можно связать с амином общей формулы (B3-1), что приводит к получению соединения общей формулы (B4-1), где PG^{A1} может представлять собой защитную группу, которую можно удалить (например, в случае, если PG^{A1} представляет собой Boc, посредством обработки HCl или TFA). Соединение общей формулы (B4-2) может быть преобразовано в соединение общей формулы (B4-3) (например, посредством обработки алкил-тригалогенацетатом, таким как этил 2,2-дихлор-2-фторацетат, метил 2-хлор-2,2-дифторацетат, этил 2-хлор-2,2-дифторацетат или этил 2,2,2-трифторацетат, в присутствии основания (такого как триэтиламин, и необязательно добавки, например, N-метилимидазола) или алкил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноатом (таким как метил или этил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноат) в присутствии основания (например, триэтиламина, и добавки, например, N-метилимидазола); или карбоновую кислоту в присутствии связывающего реагента (такого как EDC или HATU) и основания (такого как NEt₃). Соединение общей формулы (B4-3) можно преобразовать в соединение общей формулы (B4-4) аналогично преобразованию соединения общей формулы (B3-2) в соединение общей формулы (B3-3). Альтернативно соединение общей формулы (B4-2) можно преобразовать в соединение общей формулы (B4-4) (например, посредством обработки

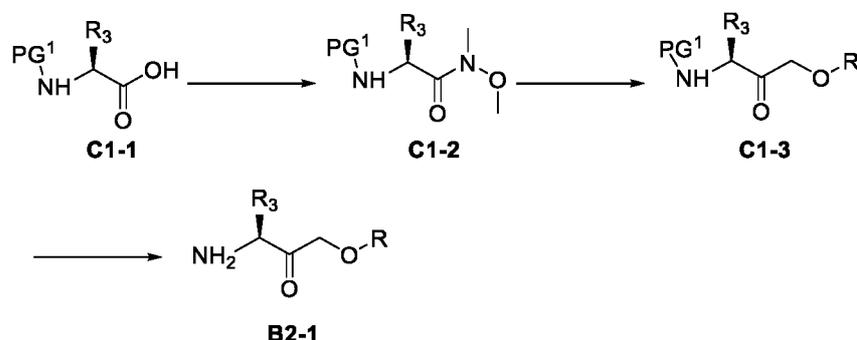
ТЗР и пиридином в присутствии калия 2,2,3,3,3-пентафторпропаноата для случая, когда $-R_9$ представляет собой $-\text{CF}_2\text{CF}_3$). Соединение общей формулы (В4-1) можно получить посредством удаления защитных групп PG^{B1} с соединения общей формулы (В3-4) с последующим связыванием с соединением общей формулы (А1-1).

Схема С



[0120] Соединение общей формулы (В-1) может быть получено так, как показано на схеме С. Альдегид общей формулы (С-1) (PG^1 может представлять собой защитную группу азота, например $-\text{Boc}$) и изонитрил общей формулы (С-2) в присутствии карбоновой кислоты (например, бензойной кислоты) можно конденсировать в реакции типа реакции Пассерини с получением соединения общей формулы (С-3). После гидролиза можно получить соединение общей формулы (С-4). Группу PG^1 можно удалять, например, посредством обработки HCl , если PG^1 представляет собой Boc .

Схема С1



[0121] Аминокетон общей формулы (В2-1) может быть получен так, как показано на схеме С1. Защищенная аминокислота общей формулы (С1-1) может быть

преобразована в соответствующий амид Вайнреба в типичных условиях реакции связывания амидов. Добавление металлоорганического реагента к амиду Вайнреба с последующим выделением продукта может привести к получению кетона общей формулы (C1-3). Примером, в котором R может представлять собой бензил, является образование металлоорганического реагента посредством смешивания Mg, HgCl₂ и простого бензилхлорметилового эфира с последующим добавлением к амиду Вайнреба общей формулы (C1-2) с последующим выделением продукта насыщенным хлоридом аммония. Защитную группу (PG¹) можно удалять (например, если PG¹ представляет собой Boc, защитную группу можно удалять с помощью HCl), что приводит к образованию аминокетона общей формулы (B2-1). При использовании HCl для удаления защитных групп соединение общей формулы (B2-1) может быть получено в виде соли HCl. К примерам соединения общей формулы (C1-1) относятся (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропановая кислота и (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота.

Схема D1

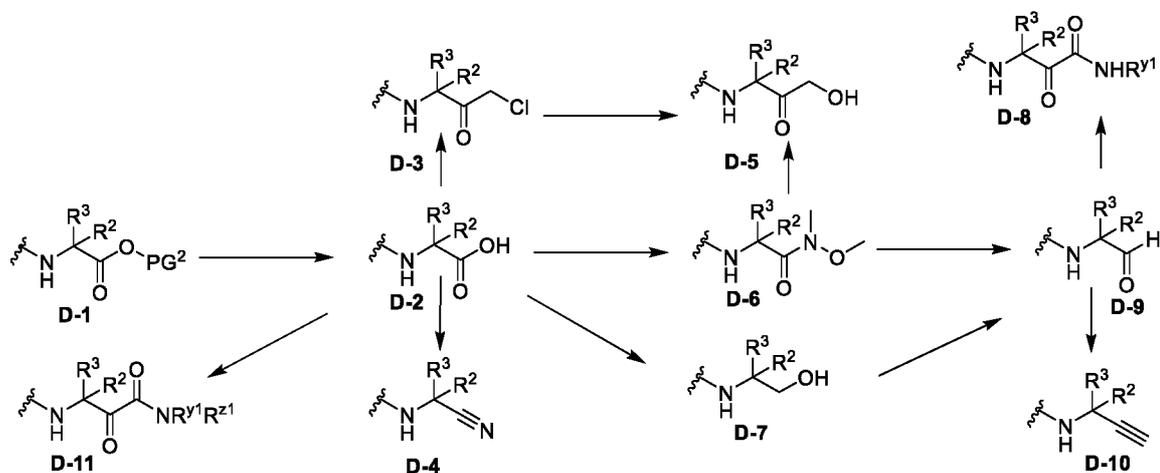
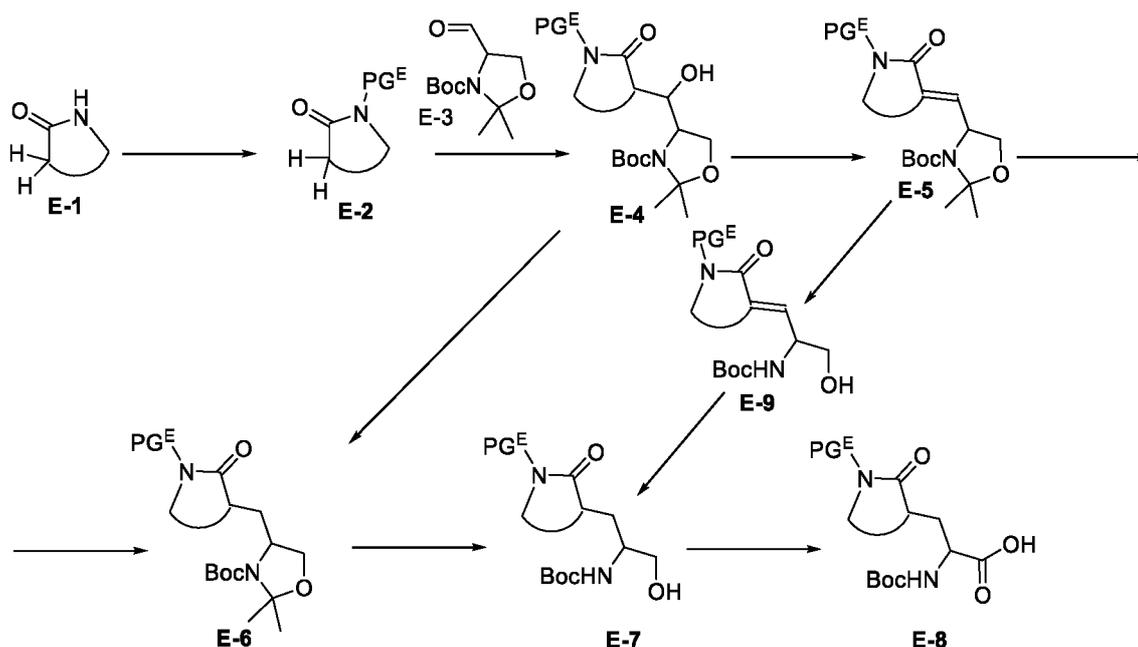


Схема D2



[0122] Другие преобразования для R^1 , описанные в настоящем документе, показаны на схемах D1 и D2. На схемах D1 и D2 PG^2 представляет собой соответствующую защитную группу, а R^{z1} и R^{y1} являются частью кетоамида, описанного в настоящем документе в отношении R^1 .

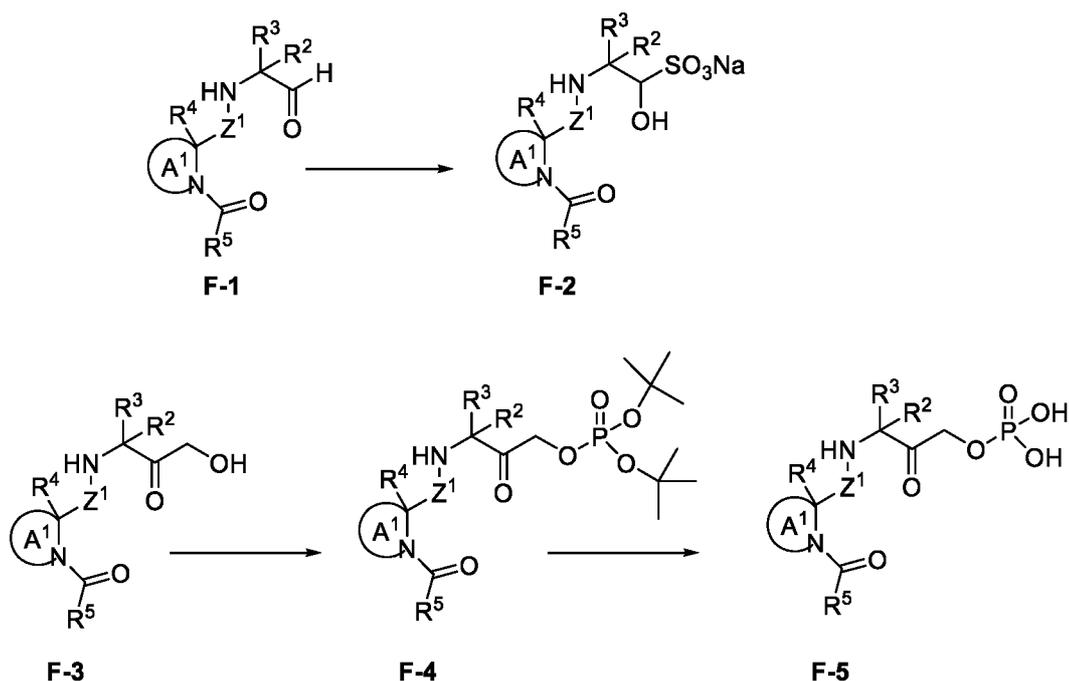
Схема E



[0123] Способ получения подгруппы аминокислот общей формулы (E-8) описан на схеме E. Лактам общей формулы (E-1) может быть защищен приемлемой защитной группой PG^E . Примером такой группы PG^E является Boc-группа. Для целей схемы E эта защитная группа может быть удалена на любой подходящей стадии; и, следовательно, PG^E представляет собой водород для любого из соединений общих формул (E-4), (E-5), (E-6), (E-7), (E-8) и (E-9). Лактам общей формулы (E-2) можно вводить в реакцию с альдегидом общей формулы (E-3) (S- или R-альдегид Гарнера). Спирт общей формулы (E-4) можно удалить с получением алкенового соединения общей формулы (E-5) (например, с помощью последовательного преобразования гидроксигруппы в соответствующий мезитат с последующим удалением в основных условиях). Двойную связь можно восстанавливать (например, посредством гидрирования под действием гомогенного или гетерогенного катализатора,

необязательно диастереоселективного) с получением соединения общей формулы (E-6). За удалением ацетонида в соединении общей формулы (E-6) с заменой на Вос-защищенный аминспирт общей формулы (E-7) может далее следовать окисление до карбоновой кислоты общей формулы (E-8). Альтернативно в соединении общей формулы (E-5) с ацетонида можно удалять защитную группу с получением соединения общей формулы (E-9). Для получения соединения общей формулы (E-7) можно использовать восстановление двойной связи соединения общей формулы (E-9) (например, посредством гидрирования под действием гомогенного или гетерогенного катализатора, необязательно диастереоселективного). Соединение общей формулы (E-4) можно дезоксигенировать, например с помощью дезоксигенации Бартона, с получением соединения общей формулы (E-6).

Схема F



[0124] Соединения формулы (I) могут включать пролекарственный фрагмент. Способ включения пролекарственного фрагмента представлен на схеме F. Например, альдегид общей формулы (F-1) может быть преобразован в соответствующий бисульфитный аддукт общей формулы (F-2) посредством обработки NaHSO_3 . Гидроксикетон общей формулы (F-3) может быть преобразован в

соответствующий фосфат общей формулы (F-5), например посредством обработки ди-трет-бутил N,N-дипропан-2-илфосфорамиидом и тетразолом с последующим окислением H_2O_2 , что позволяет получать соединение общей формулы (F-4). С соединения общей формулы (F-4) можно удалять защитные группы (например, посредством обработки TFA) с получением соединения общей формулы (F-5).

[0125] Как показано на схеме G, синтез сложного аминоэфира общей формулы (G2) можно осуществлять с помощью реакции Дильса — Альдера, такой как описанная в публикации Arakawa et al., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (2003) 51(8), 1015–1020 ($-PG_{G1}$ может представлять собой $-Bz$, а $-PG_{G2}$ может представлять собой $-CH_3$). Также в настоящем документе в синтезе промежуточных соединений описано применение, где $-PG_{G1}$ представляет собой $-Boc$, а $-PG_{G2}$ представляет собой $-трет-бутил$ или Me . Защиту с соединения общей формулы (G2) можно снять с использованием способов, известных специалистам в данной области, и в зависимости от защитной группы, используемой в качестве PG_{G1} и PG_{G2} . Альтернативно соединение общей формулы (G2) можно преобразовать в соединение общей формулы (G3) посредством гидрирования двойной связи или в соединение общей формулы (G4) посредством циклопропанилирования двойной связи. Циклопропанилирование можно, например, выполнять посредством применения циклопропанилирования Симмонса — Смита, посредством обработки CH_2N_2 в присутствии $Pd(OAc)_2$ или другими способами, известными специалистам в данной области. Альтернативно можно использовать дейтерированные промежуточные соединения.

Схема G

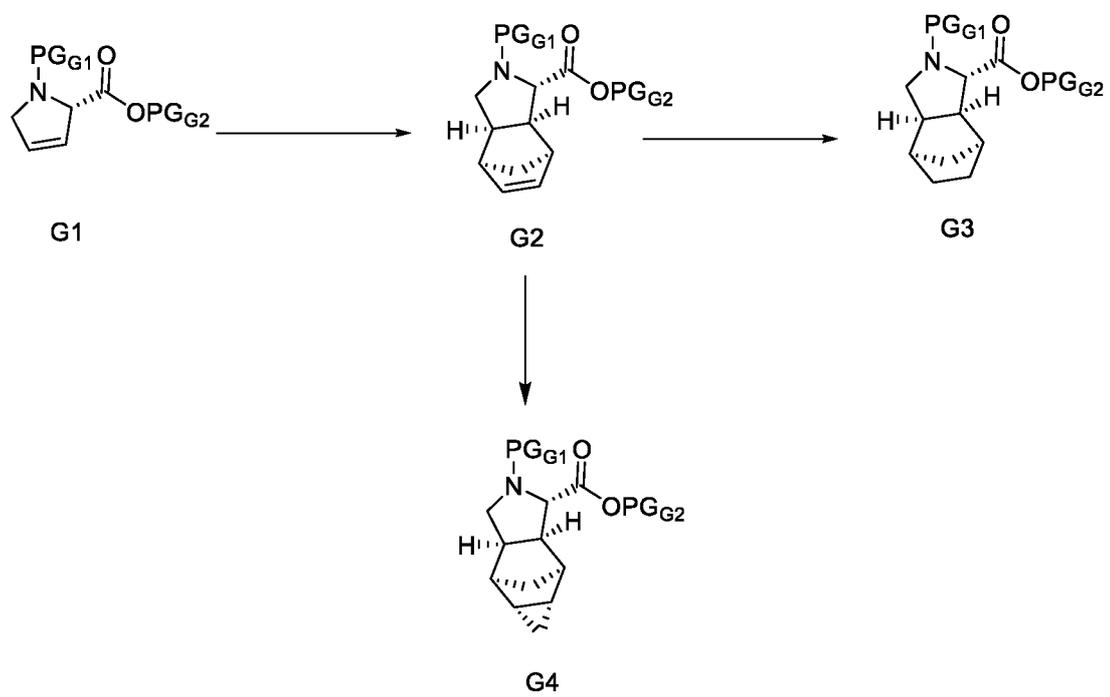
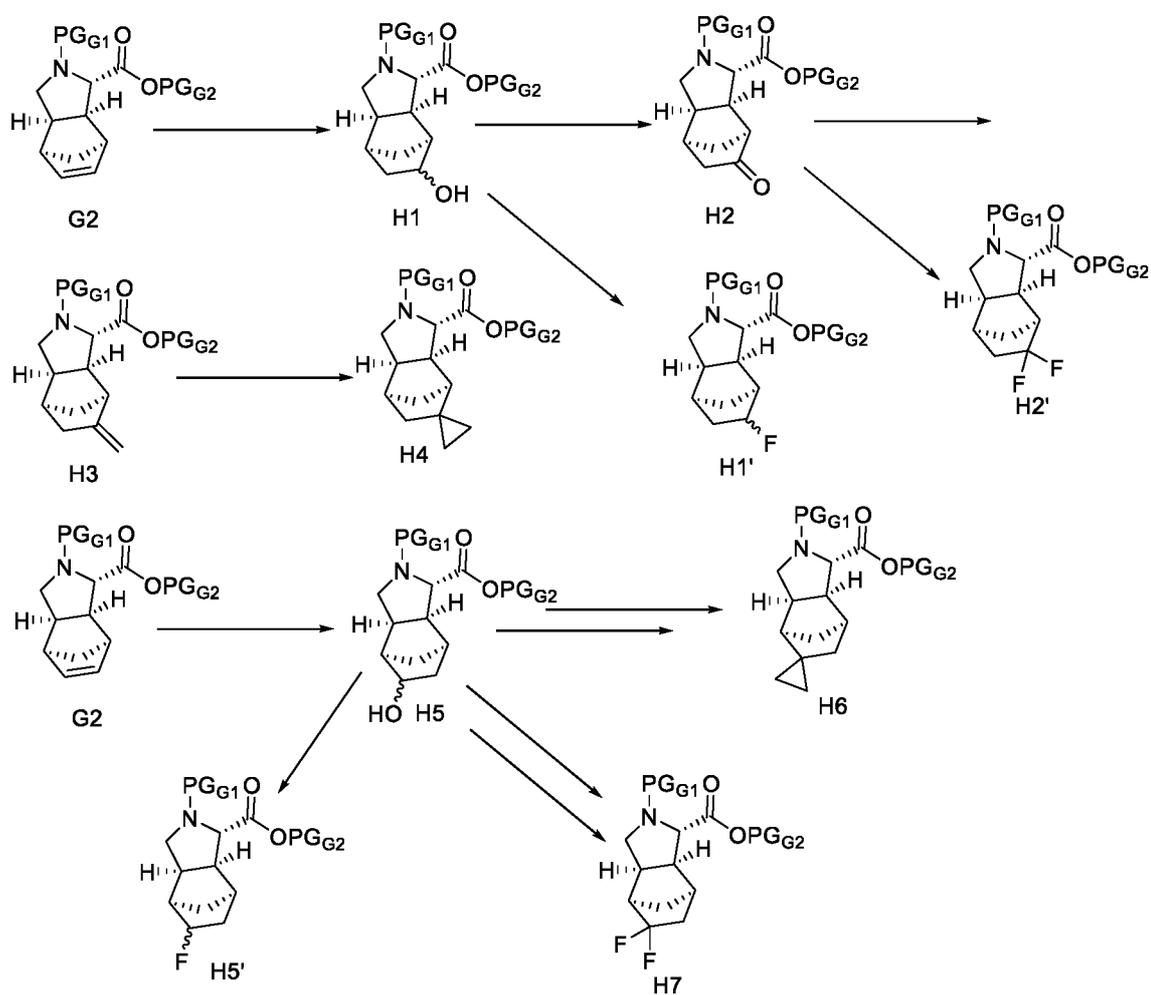


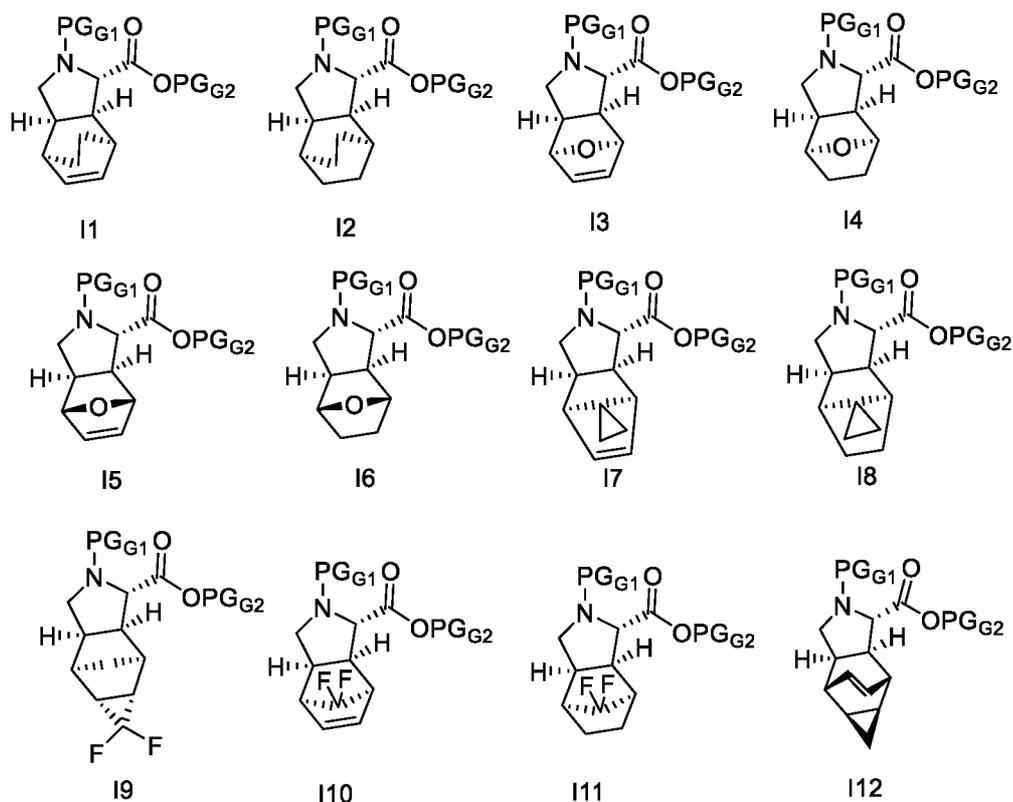
Схема Н



[0126] Другие промежуточные соединения описаны на схеме Н. Промежуточное соединение общей формулы (G2) можно избирательно гидроксिलировать, например, посредством гидросилилирования трихлорсиланом в присутствии хирального Pd-катализатора с последующим обменом SiCl₃/OH (например, Breuning et al, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (2009) 5(81):1–5). Окисление спирта общей формулы (H1) позволяет получить кетон общей формулы (H2). Кетон общей формулы (H2) может быть преобразован в алкен общей формулы (H3), например с помощью реагента Виттига или Теббе. Преобразование двойной связи в циклопропил может быть выполнено посредством обработки CH₂N₂ в присутствии Pd(OAc)₂ или другими способами, описанными в литературе и известными специалистам в данной области, и может приводить к получению соединения общей формулы (H4).

Аналогичный подход можно реализовать с помощью изомера соединения общей формулы (H1), а соединение общей формулы (H5) может быть получено с использованием энантиомерного хирального Pd-катализатора. Затем соединение общей формулы (H5) можно преобразовать в соединение общей формулы (H6) аналогично преобразованию соединения общей формулы (H1) в соединение общей формулы (H4). Альтернативно кетон соединения общей формулы (H2) можно преобразовать в соединение общей формулы (H2') посредством фторирования, например посредством применения реагента DAST. Изомерное соединение общей формулы (H7) может быть получено, начиная с родственного изомера. Спирты общих формул (H1) и (H5) можно преобразовать в родственные фторпроизводные общих формул (H1') и (H5') посредством обработки фторирующим реагентом, таким как DAST (диэтиламиносеры трифторид).

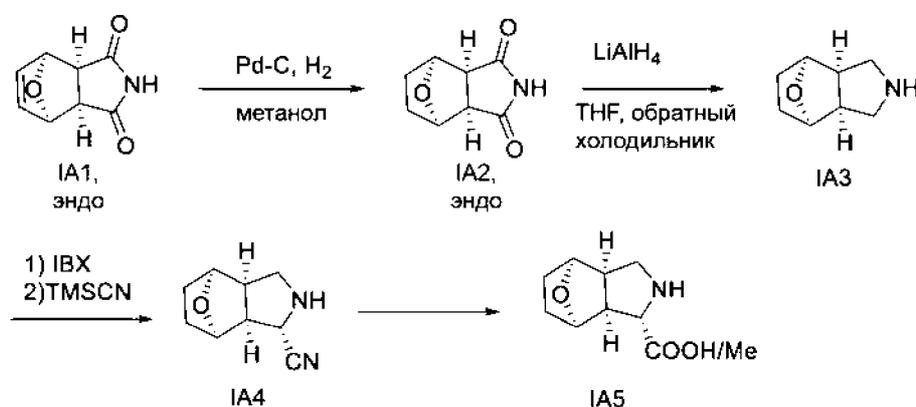
Схема I



[0127] Другие соединения общих формул (I1), (I2) (Johnson et al., *Synthetic Communications* (2011) 41(18):2769–2793), (I3), (I4), (I5), (I6), (I7), (I8), (I9), (I10), (I11) и

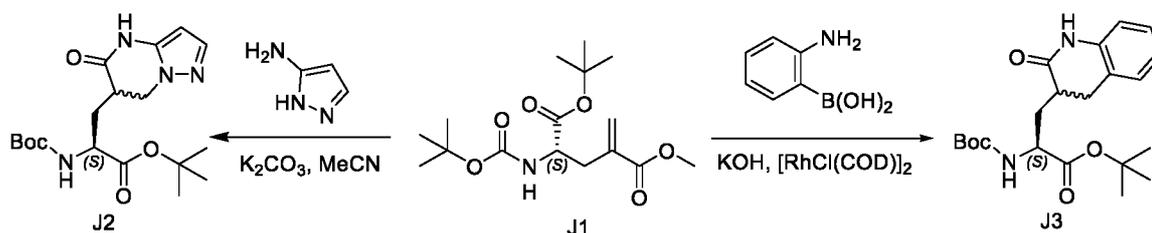
(II2), как показано на схеме I, можно получить способами, описанными в литературе (например, de Graaff et al., *Org. Biomol. Chem.* (2015) 13:10108–10112; и Johnson et al., *Synthetic Communications* (2011) 41(18):2769–2793), и/или посредством применения методик, описанных в настоящем документе. Соединения общих формул (II), (I2), (I3), (I4), (I5), (I6), (I7), (I8), (I9), (II0), (II1) и (II2) можно использовать для получения соединений формулы (I), а также фармацевтически приемлемых солей с использованием аналогичных способов, как описано в настоящем документе.

Схема IA



[0128] В качестве примера, как показано на схеме IA, соединение формулы (IA1) (Rulišek et al., *J. Org. Chem.* (2005) 70(16):6295–6302) может быть гидрогенизировано с получением соединения формулы (IA2). После восстановления соединения формулы (IA2) (например, при помощи LiAlH₄ (Johnson et al., *Synthetic Communications* (2011) 41(18):2769–2793) можно получить соединение формулы (IA3). Соединение формулы (IA3) можно окислить с использованием IBX (de Graaff et al., *Org. Biomol. Chem.* (2015) 13:10108–10112) с последующим введением нитрила (Liu et al., *Org. Process Res. Dev.* (2016) 20(2):320–324) с получением соединения формулы (IA4). Затем нитрил можно преобразовать в карбоновую кислоту или сложный эфир соединения формулы (IA5). По приведенной выше схеме при введении нитрила из соединения формулы (IA3) можно получить рацемический материал соединения формулы (IA4). Альтернативно можно использовать ахиральный способ получения энантиобогащенного (-ых) соединения (-ий).

Схема J



[0129] Промежуточное соединение, соединение формулы (J1) (Moody et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1997) 23:3519–3530), можно использовать для получения аминокислот общих формул (J2) и (J3) с использованием процедур, аналогичных описанным для схемы H.

Фармацевтические композиции

[0130] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе), и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или их комбинацию. Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, подходит для применения в медицине и/или в ветеринарии.

[0131] В контексте настоящего документа термин «носитель» относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (DMSO) представляет собой широко используемый носитель, который облегчает захват многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

[0132] В контексте настоящего документа термин «разбавитель» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет фармакологической активности, но может быть фармакологически необходимым или желательным. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема мощного лекарственного средства, масса которого слишком мала для производства и/или введения. Это также может быть жидкость для растворения лекарственного средства для введения посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Общеупотребительной

формой разбавителя в данной области является буферный водный раствор, такой как, без ограничений, фосфатно-солевой буферный раствор, который имитирует состав человеческой крови.

[0133] В контексте настоящего документа термин «эксципиент» относится к инертному веществу, которое добавляют в фармацевтическую композицию для обеспечения, без ограничений, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтеграционной способности и т. п. композиции. «Разбавитель» представляет собой тип эксципиента.

[0134] Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Специалисту в данной области известны методики составления и введения описанных в настоящем документе соединений. В данной области существует множество методик введения соединения, включая, без ограничений, пероральное, ректальное, местное, аэрозольное, инъекционное, ингаляционное и парентеральное введение, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интраназальные и интраокулярные инъекции. Фармацевтические композиции можно по существу оптимизировать для конкретного предполагаемого для них пути введения.

[0135] Соединение можно также вводить местным, а не системным способом, например посредством инъекции соединения непосредственно в инфицированную область, часто в виде депо или состава с замедленным высвобождением. Более того, соединение можно вводить в системе нацеленной доставки лекарственного средства, например в липосоме, покрытой тканеспецифичным антителом. Липосомы могут быть нацелены на орган и избирательно захватываться им.

[0136] Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить способом, который сам по себе известен, например посредством общеупотребительных процессов смешивания, растворения, гранулирования, создания драже, растирания, эмульгирования, инкапсуляции, включения или таблетирования. Как описано в настоящем документе, соединения, используемые в фармацевтической композиции, могут быть представлены в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

Способы применения

[0137] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения коронавирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий коронавирусной инфекцией, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения коронавирусной инфекции. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, для лечения коронавирусной инфекции.

[0138] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения коронавирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной коронавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения коронавирусной инфекции. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения коронавирусной инфекции.

[0139] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу ингибирования репликации коронавируса, который может включать приведение клетки, инфицированной коронавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования репликации коронавируса. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для ингибирования репликации коронавируса.

[0140] В некоторых вариантах осуществления коронавирус может представлять собой α -коронавирус или β -коронавирус. Соединение, описанное в настоящем документе, может быть эффективно в отношении одного или более вариантов коронавируса. К примерам вариантов относятся, без ограничений, альфа-вариант (B.1.1.7), бета-вариант (B.1.351), гамма-вариант (P.1) и дельта-вариант (B.1.617.2). В некоторых вариантах осуществления коронавирус может быть выбран из CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)-CoV и SARS-CoV-2.

[0141] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения пикорнавирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий пикорнавирусной инфекцией, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие

описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения пикорнавирусной инфекции. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, для лечения пикорнавирусной инфекции.

[0142] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу лечения пикорнавирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной пикорнавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения пикорнавирусной инфекции. Также другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения пикорнавирусной инфекции.

[0143] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу ингибирования репликации пикорнавируса, который может включать приведение клетки, инфицированной пикорнавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем

документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования репликации пикорнавируса. Также другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для ингибирования репликации пикорнавируса.

[0144] В некоторых вариантах осуществления пикорнавирус может представлять собой риновирус, включая риновирус А, В и/или С. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, включая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, может использоваться для лечения одного или серотипов риновируса.

[0145] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу лечения норовирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий норовирусной инфекцией, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения норовирусной инфекции. Также другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, для лечения норовирусной инфекции.

[0146] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу лечения норовирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной норовирусом, в контакт с эффективным

количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения норовирусной инфекции. Также другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения норовирусной инфекции.

[0147] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу ингибирования репликации норовируса, который может включать приведение клетки, инфицированной норовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования репликации норовируса. Также другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для ингибирования репликации норовируса.

[0148] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу лечения респираторного заболевания, развившегося из-за коронавирусной и/или пикорнавирусной инфекции, который может включать

введение субъекту, страдающему респираторным заболеванием, и/или приведение клетки, инфицированной коронавирусом и/или пикорнавирусом, у субъекта, страдающего респираторным заболеванием, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения респираторного заболевания, обусловленного коронавирусной инфекцией и/или пикорнавирусной инфекцией, эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Также другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения респираторного заболевания, обусловленного коронавирусной и/или пикорнавирусной инфекцией.

[0149] Субъект, инфицированный коронавирусом, может не иметь симптомов. Коронавирусная инфекция может проявляться одним или более симптомами. К примерам симптомов относятся, без ограничений, кашель, боль в горле, насморк, чихание, головная боль, высокая температура, одышка, миалгия, боль в животе, усталость, затруднение дыхания, устойчивая боль или сдавливание в груди, сложности с пробуждением, потеря обоняния и вкуса, боли в мышцах и суставах, озноб, тошнота или рвота, заложенность носа, диарею, кровохаркание, гиперемия конъюнктивы, образование мокроты, стеснение в груди и/или учащенное сердцебиение. Коронавирусная инфекция может вызывать осложнения. К не имеющему ограничительного характера перечню осложнений относятся, без ограничений, синусит, отит среднего уха, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, перикардит и/или отказ почек.

[0150] Как и в случае с коронавирусом, субъект, инфицированный пикорнавирусом, может не иметь симптомов. Альтернативно у субъекта может проявляться один или более симптомов. К примерам симптомов пикорнавирусной инфекции относятся, без ограничений, асептический менингит, сыпь, конъюнктивит, насморк головная боль кашель высокая температура боль в горле, боль в области груди и/или живота и паралич. Как представлено в настоящем документе, у субъектов, инфицированных норовирусом, могут проявляться один или более симптомов, включая, без ограничений, тошноту, диарею без крови, рвоту и боль в области живота. Примером осложнения, которое может быть связано с норовирусной инфекцией, является дегидратация, включая тяжелую дегидратацию.

[0151] Различные индикаторы для определения эффективности способа лечения коронавирусной, пикорнавирусной и/или норовирусной инфекции также известны специалистам в данной области. К примерам приемлемых индикаторов относятся, без ограничений, снижение вирусной нагрузки, на что указывает снижение количества коронавируса (или нагрузки) (например, снижение до $< 10^5$ копий/мл в сыворотке), снижение вирусной нагрузки в плазме крови, уменьшение репликации вирусов, уменьшение времени до достижения сероконверсии (вирус не обнаруживается в сыворотке пациента), повышение частоты устойчивого вирусологического ответа на терапию, уменьшение заболеваемости или смертности как клинических исходов, уменьшение потребности в ИВЛ и/или общего времени на ИВЛ, снижение частоты госпитализаций и/или уменьшение времени пребывания в ОРИТ (отделении реанимации и интенсивной терапии) и/или стационаре.

[0152] В контексте настоящего документа термины «лечить», «лечащий», «лечение», «терапевтический» и «терапия» не обязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение любых нежелательных признаков или симптомов заболевания или состояния в любой степени можно рассматривать как лечение и/или терапию. Более того, лечение может включать действия, из-за которых общее самочувствие или внешний вид субъекта могут ухудшаться.

[0153] В контексте настоящего документа термин «субъект» относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. К

«животным» относятся холоднокровные и теплокровные позвоночные и беспозвоночные, такие как рыбы, моллюски, рептилии и, в частности, млекопитающие. К «млекопитающим» относятся, без ограничений, мыши, крысы, кролики, морские свинки, собаки, кошки, овцы, козы, коровы, лошади, верблюды, приматы, не являющиеся человеком, такие как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и, в частности, люди. В некоторых вариантах осуществления субъект может представлять собой человека, например человеческого индивида в возрасте 60 лет или старше.

[0154] Термин «эффективное количество» используют для указания количества активного соединения или фармацевтического агента, вызывающего указанный биологический или медицинский ответ. Например, эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для ослабления или облегчения симптомов заболевания или продления жизни субъекта, получающего лечение. Такая реакция может происходить в ткани, системе, у животного или человека и включает ослабление признаков или симптомов подлежащего лечению заболевания. Определение эффективного количества хорошо известно специалистам в данной области в свете представленного в настоящем документе описания. Эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, которое требуется в качестве дозы, будет зависеть от пути введения, вида проходящего лечение животного, включая человека, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Дозу можно оптимизировать для достижения желательного эффекта, но эта процедура будет зависеть от таких факторов, как вес, рацион, одновременно принимаемые лекарственные препараты и другие факторы, которые будут очевидны специалистам в области медицины.

[0155] В некоторых вариантах осуществления субъект может быть бессимптомным, например субъект может быть инфицирован коронавирусом, но у него не проявляются какие-либо симптомы вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь уже присутствующее состояние, такое как астма, гипертензия, субъекты с нарушением иммунитета (например, субъекты с раком, ВИЧ и/или генетическими иммунодефицитами, субъекты после трансплантации костного мозга, субъекты после трансплантации солидных органов, субъекты с введенными

стволовыми клетками для лечения рака и/или субъекты, принимающие пероральные или внутривенные кортикостероиды или другие лекарственные средства, называемые иммуносупрессантами), заболевание печени, субъекты, подверженные риску тяжелой болезни, хроническое заболевание почек, подлежащее лечению посредством диализа, хроническое заболевание легких, диабет, гемоглобиновые нарушения, серьезные патологии сердца (например, сердечная недостаточность, заболевание коронарных артерий, врожденный порок сердца, кардиомиопатии и легочная гипертензия), тяжелое ожирение (например, субъекты с индексом массы тела (ИМТ) 40 или выше) и люди, проживающие в домах престарелых или инвалидов или в учреждениях длительного ухода. Дополнительные примеры и/или дополнительную информацию предоставляет Центр контроля и профилактики заболеваний США (CDC) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>).

[0156] Соединение, описанное в настоящем документе, включая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить после того, как субъект был инфицирован коронавирусом. Дополнительно и/или альтернативно соединение, описанное в настоящем документе, включая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить профилактически.

[0157] К примерам агентов, которые были использованы для лечения коронавирусной инфекции, относятся ремдесивир. Однако могут присутствовать недостатки, связанные с соединениями, используемыми для лечения коронавируса, включая, без ограничений, один или более неблагоприятных побочных эффектов, потребность в подкожном введении и/или высокую стоимость. Потенциальные преимущества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли могут представлять собой менее неблагоприятные побочные эффекты, задержку развития неблагоприятного побочного эффекта и/или снижение тяжести неблагоприятного побочного эффекта.

[0158] Коронавирусную инфекцию можно лечить посредством ингибирования определенных механизмов. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может быть избирательным в отношении

протеазы коронавируса. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть избирательной в отношении протеазы коронавируса по сравнению с протеазой организма-хозяина, например с одной или более протеазами организма-хозяина, выбранными из катепсина L, катепсина B, катепсина D, катепсина K, лейкоцитарной эластазы, химотрипсина, трипсина, тромбина, пепсина, каспазы 2, эластазы и кальпаина. В некоторых вариантах осуществления избирательность в отношении протеазы коронавируса в сравнении с протеазой организма-хозяина (такой как описанные в настоящем документе) может быть > 2-кратной. В некоторых вариантах осуществления избирательность в отношении протеазы коронавируса в сравнении с протеазой организма-хозяина (такой как описанные в настоящем документе) может быть > 10-кратной. В некоторых вариантах осуществления избирательность в отношении протеазы коронавируса в сравнении с протеазой организма-хозяина (такой как описанные в данном документе) может быть > 100-кратной.

[0159] Исследования показали, что проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени представляет собой процесс, который может быть опосредован множеством протеаз, включая цистеиновые катепсины L и/или трансмембранную протеазу серина 2 (TMPRSS2) (Shang et al., PNAS (2020) 117:11727 и Hoffmann et al., Cell (2020) 181:271–280). Ингибитор катепсина L K117777, который не обладает ингибирующим эффектом в отношении 3CL^{pro}, может приводить к эффективному ингибированию SARS-CoV-2 в клетках VeroE6, A549-ACE2 и/или HeLa-ACE2 (Mellott et al., bioRxiv (2020) 2020.2010.2023.347534). Также было показано, что мощный противовирусный эффект K117777 устраняется, если в A549-ACE2 экспрессировалась TMPRSS2 (Steuten et al., bioRxiv (2020) 2020.2011.2021.392753). Побочная активность ингибиторов 3CL^{pro}, например в отношении катепсина L, может приводить к неточной оценке роли 3CL^{pro}-компонента в действии соединения на клетки. В качестве примера соединение, описанное в настоящем документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может иметь большую избирательность в отношении протеазы коронавируса по сравнению с протеазой организма-хозяина, такой как катепсин L. Избирательность может быть определена специалистами в данной области, например, с использованием значений IC₅₀ и/или Ki. В некоторых вариантах

осуществления соединения, описанное в настоящем документе, не ингибирует катепсин L в значительной степени (например, $IC_{50} \geq 10\ 000$ нМ или $> 3,3$ мкМ), но ингибирует протеазу коронавируса (например, SARS-Cov-2 3Clpro).

[0160] Недостатком противовирусного лечения может быть развитие резистентности, включая перекрестную резистентность. Резистентность может быть причиной неэффективности лечения. В контексте настоящего документа термин «резистентность» относится к штамму вируса, проявляющему замедленный, уменьшенный и/или нулевой ответ на противовирусный агент. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе, может быть предложено субъекту, инфицированному штаммом коронавируса, который невосприимчив к одному или более другим противовирусным агентам. В некоторых вариантах осуществления развитие резистентных к коронавирусу штаммов замедляется при лечении субъекта соединением или его фармацевтически приемлемой солью, описанными в настоящем документе, по сравнению с развитием резистентного штамма коронавируса при лечении одним или более другими противовирусными агентами.

Комбинированные терапии

[0161] В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, можно применять в комбинации с одним или более дополнительным (-ыми) агентом (-ами) для лечения и/или ингибирования репликации коронавируса. Дополнительные агенты включают, без ограничений, ингибитор ACE, антикоагулянт, противовоспалительное средство, блокатор рецепторов ангиотензина (ARB), антистрептолизин O (ASO), плазму выздоравливающих от Covid-19, ингибитор проникновения, антагонист H_2 -помпы, H -проводящий канал, ингибитор протеазы ВИЧ, ингибитор HMG-CoA редуктазы, иммуноглобулин, иммуносупрессор, иммунотерапевтический агент, моноклональное антитело, ингибитор нейраминидазы, нуклеозидный ингибитор, нуклеозид-аналоговый ингибитор, ингибитор полимеразы, ингибитор протеазы, миРНК, статин, тканевый активатор плазминогена, антибиотик, противомикробное средство и вакцину. К примерам дополнительных агентов относятся аскорбиновая кислота, анакин,

азитромицин, балоксавир, барицитиниб, хлорохина фосфат, колхицин, кортикостероид, эпопростенол, фамотидин, фавипиравир, IGIV, интерферон (например, рекомбинантный интерферон альфа 2b, IFN- α и/или PEG-IFN- α -2a), IVIG, ивермектин, γ -глобулин, лопинавир, метилпреднизолон, молнупиравир (МК-4482 или EIDD-2801), никлозамид, нитазоксанид, оксид азота, оселтамивир, перамивир, RANTES, рибавирин, ремдесивир, руксолитиниб, сарилумаб, силтуксимаб, сиролимус, статин, такролимус, занамивир, касиривимаб, имдевимаб, бамланивимаб, этесевимаб и AT-527 (Good et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2021) 65(4):e02479–20).

[0162] В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, можно вводить вместе с одним или более дополнительным (-ыми) агентом (-ами) в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с одним или более дополнительным (-ыми) агентом (-ами) в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Кроме того, порядок введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, с одним или более дополнительным (-ыми) агентом (-ами) может варьироваться.

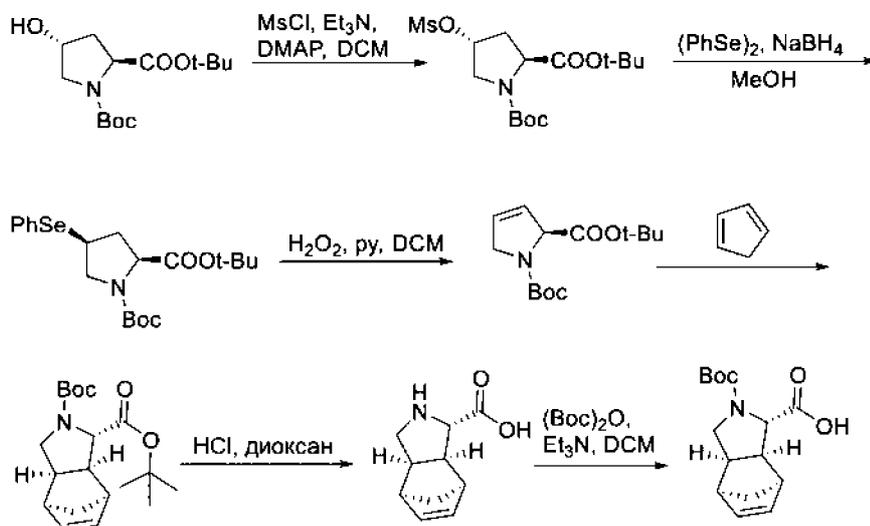
ПРИМЕРЫ

[0163] В следующих примерах более подробно описаны дополнительные варианты осуществления, причем примеры не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

СОЕДИНЕНИЯ

[0164] Соединения формулы (I), а также их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены различными способами, включая те схемы синтеза, показанные и описанные в настоящем документе, которые представлены ниже. Специалисты в данной области могут выявить модификации описанных способов синтеза и предложить пути на основе приведенных в настоящем документе описаний; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

Синтез промежуточных соединений



[0165] К раствору 1,2-ди-трет-бутил (2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (15 г, 52,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (250 мл) добавляли триэтиламин (9,51 г, 93,9 ммоль, 1,8 экв.) и DMAP (1,91 г, 15,7 ммоль, 0,3 экв.). По каплям добавляли MsCl (8,97 г, 78,3 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (комн. темп.), и реакцию гасили водой (100 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (1 : 10) с получением 1,2-ди-трет-бутил (2S,4R)-4-(метансульфонилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (17,8 г, 89%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 366 [M+H]⁺.

[0166] К раствору 1,2-ди-трет-бутил (2S,4R)-4-(метансульфонилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (17,8 г, 48,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (400 мл) добавляли (фенилдиселанил)бензол (9,12 г, 29,2 ммоль, 0,6 экв.). Добавляли боргидрид натрия (2,4 г, 63,3 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °С несколькими порциями. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь EA (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с

EA : PE (1 : 5) с получением 1,2-ди-трет-бутил (2S,4S)-4-(фенилселанил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,5 г, 32%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 428 $[M+H]^+$.

[0167] К раствору 1,2-ди-трет-бутил (2S,4S)-4-(фенилселанил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,5 г, 17,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли пиридин (2,4 мл, 30,5 ммоль, 1,7 экв.) и 30% водный H_2O_2 (5,6 мл, 71,6 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., и реакцию гасили водой (20 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, промывали 1 М лимонной кислотой (80 мл), насыщ. водн. Na_2SO_3 (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (1 : 9) с получением 1,2-ди-трет-бутил (2S)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (2,8 г, 53%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 6,02–6,09 (м, 1H), 5,76–5,83 (м, 1H), 4,72–4,78 (м, 1H), 4,05–4,09 (м, 2H), 1,17–1,42 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 $[M+H]^+$.

[0168] Раствор 1,2-ди-трет-бутил (2S)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (2,8 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.) в дициклопентадиене (60 мл) перемешивали при 170 °С в течение 48 ч в азоте и затем снова растворяли в DCM (200 мл). После удаления растворителя остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (1 : 9) с получением продукта (2,5 г, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенное масло хроматографировали на колонке C18 со смесью H_2O : MeCN (2 : 1) с получением ди-трет-бутил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (690 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 6,14–6,21 (м, 2H), 3,55–3,60 (м, 1H), 3,23–3,27 (м, 1H), 2,95–3,02 (м, 2H), 2,74–2,87 (м, 3H), 1,24–1,48 (м, 20H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 $[M+H]^+$.

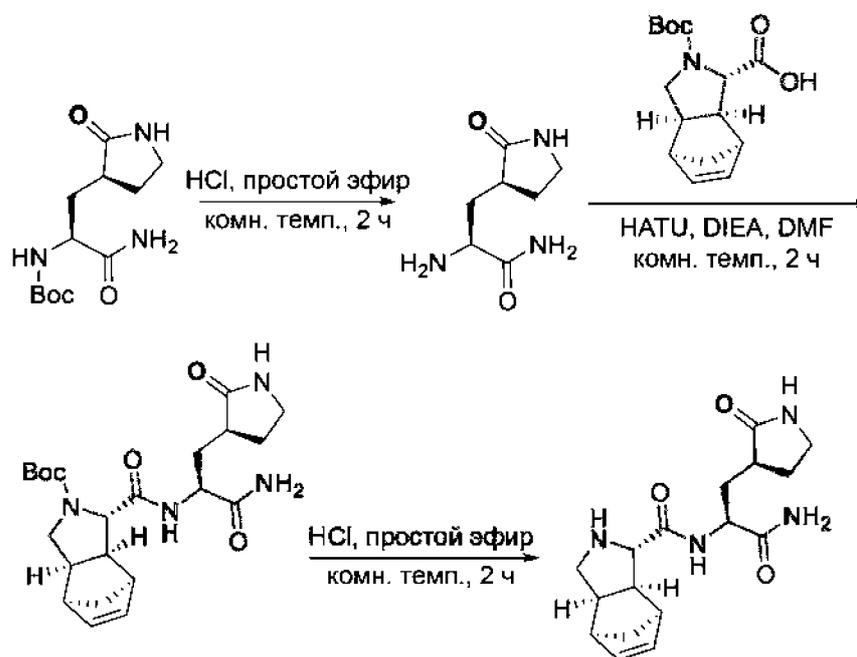
[0169] К раствору изо-трет-бутил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (690 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли соляную кислоту (10 мл, 9 M). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-

карбоновой кислоты (320 мг, неочищенный) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 180 $[M+H]^+$.

[0170] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (320 мг, 1,79 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (429 мг, 1,97 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (542 мг, 5,34 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (430 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 280 $[M+H]^+$.



[0171] Смесь метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (10,0 г, 34,9 ммоль, 1,00 экв.) в аммиаке (150 мл, 7 М в MeOH) перемешивали в течение ночи при $80\text{ }^\circ\text{C}$ и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (10,0 г, неочищенный) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,65 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,88–6,95 (м, 1H), 3,84–4,15 (м, 1H), 3,09–3,21 (м, 2H), 2,08–2,26 (м, 2H), 1,84–1,96 (м, 1H), 1,60–1,74 (м, 1H), 1,44–1,54 (м, 1H), 1,38 (с, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 272 $[M+H]^+$.

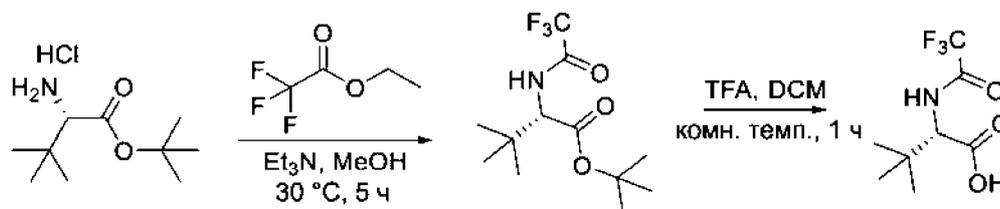


[0172] Раствор трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (710 мг, 2,62 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте в простом эфире (12 мл, 2 моль/л) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропенамида (500 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 172 $[M+H]^+$.

[0173] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (979 мг, 3,5 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (1,44 г, 3,8 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2,64 г, 20,4 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и затем добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (500 мг, 2,92 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью вода : MeCN (2 : 1) с получением трет-бутил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-

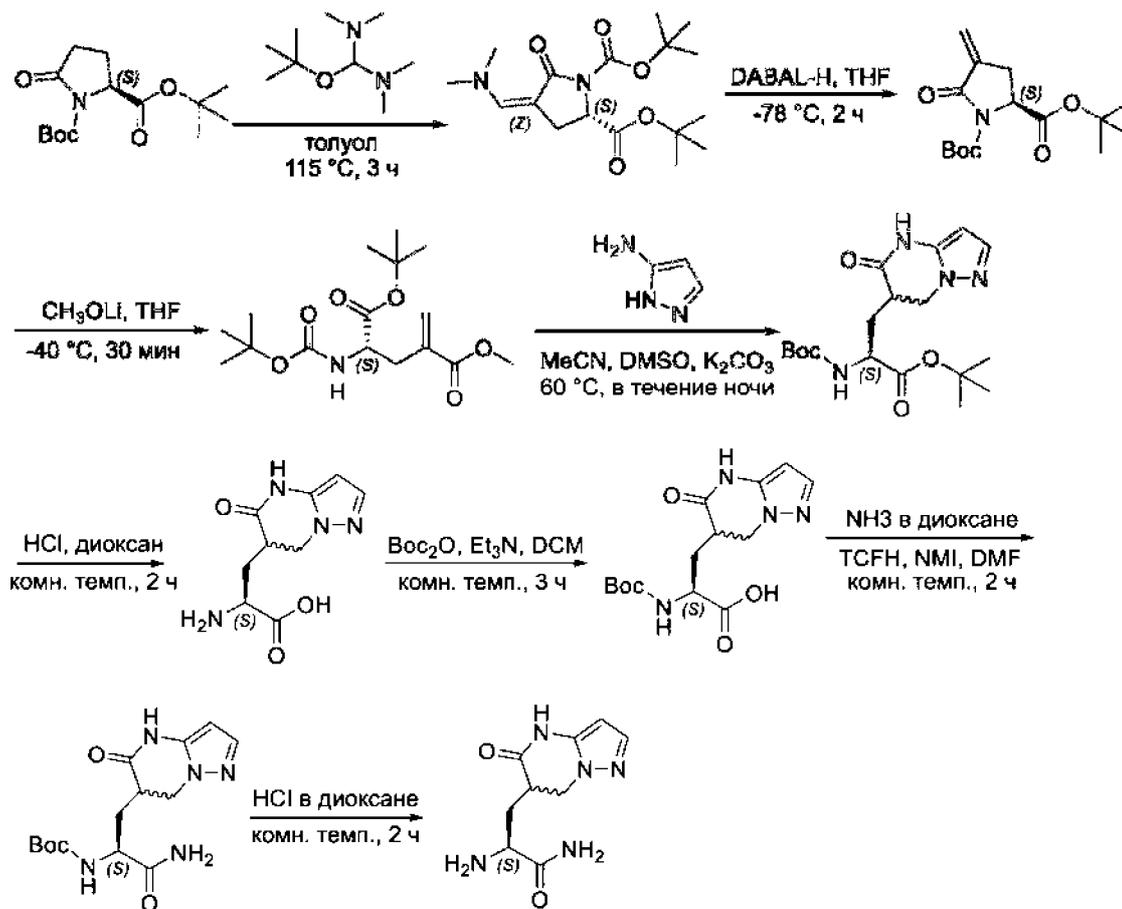
ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2Н-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилата (1,05 г, 75%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 433 $[M+H]^+$.

[0174] Раствор трет-бутил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2Н-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилата (300 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте в простом эфире (5 мл, 2 моль/л) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (200 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 333 $[M+H]^+$.



[0175] К перемешиваемой смеси трет-бутил (2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорида (6,00 г, 26,8 ммоль, 1,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетата (7,62 г, 53,6 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли триэтиламин (5,43 г, 53,7 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 5 ч при 30 °С и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (150 мл) и суспендировали с силикагелем 100~200 меш (15 г), и суспензию наносили на хроматографическую колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 × 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100~200 меш) количество: 330 г) и элюировали MeOH : DCM (0%~10% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции 0% MeOH : DCM выбирали в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноата (7,20 г, 90%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,78–6,90 (м, 1H), 4,32–4,38 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,01 (с, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 282 $[M-H]^-$.

[0176] К смеси трет-бутил (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноата (1,03 г, 3,64 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутановой кислоты (826 мг, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 226 [M-H]⁻.



[0177] К раствору 1,2-ди-трет-бутил (2S)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата 1,2-ди-трет-бутил (2S)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (50 г, 175 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (500 мл) добавляли [трет-бутоксидиметиламино)метил]диметиламин (36,7 г, 210 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 115 °C в течение 3 ч в азоте и концентрировали при пониженном давлении с получением ди-трет-бутил (S,Z)-4-((диметиламино)метил)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (46 г, неочищенный) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 341 [M+H]⁺.

[0178] К раствору ди-трет-бутил (S,Z)-4-((диметиламино)метил)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (46 г, 135 ммоль, 1,0 экв.) в THF (900 мл) добавляли DIBAL-H (203 мл, 1 М в толуоле, 203 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при -78 °С в N₂. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч, а затем медленно выливали в соляную кислоту (800 мл, 2 моль/л) при 0 °С. Раствор экстрагировали EA (3 × 600 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (1 : 5) с получением ди-трет-бутил (S)-4-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (16 мг, 36%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 5,98–6,00 (м, 1H), 5,58–5,59 (м, 1H), 4,50–4,54 (м, 1H), 3,04–3,34 (м, 1H), 2,57–2,64 (м, 1H), 1,36–1,44 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 298 [M+H]⁺.

[0179] К раствору ди-трет-бутил (S)-4-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (12 г, 40,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (200 мл) добавляли метоксилитий (22 мл, 2,2 М в метаноле, 48,4 ммоль, 1,2 экв.) при -40 °С в N₂. Смесь перемешивали при -40 °С в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщ. водн. хлоридом натрия (100 мл). Раствор экстрагировали EA (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (1 : 4) с получением 1-(трет-бутил) 5-метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоата (12 г, 81%) в виде бесцветного вязкого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 330 [M+H]⁺.

[0180] К раствору 1-(трет-бутил) 5-метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоата (7 г, 21 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (70 мл) и DMSO (70 мл) добавляли 2H-пиразол-3-амин (2,1 г, 25,5 ммоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (2,94 мг, 21 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 с MeCN : H₂O (3 : 2) с получением трет-бутил (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропаноата (1,7 г, 19%) в виде коричнево-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (с, 1H), 7,18–7,27 (м, 2H), 5,56–5,57 (м, 1H), 4,26–4,36 (м, 1H), 3,89–4,13 (м,

1H), 2,75–2,79 (м, 1H), 2,10–2,25 (м, 1H), 1,61–1,80 (м, 1H), 1,27–1,53 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 381 [M+H]⁺.

[0181] К раствору трет-бутил (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропаноата (800 мг, 3,55 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (8 мл) добавляли соляную кислоту (8 мл, 9 M). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропановой кислоты (400 мг, неочищенная) в виде полутвердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 225 [M+H]⁺.

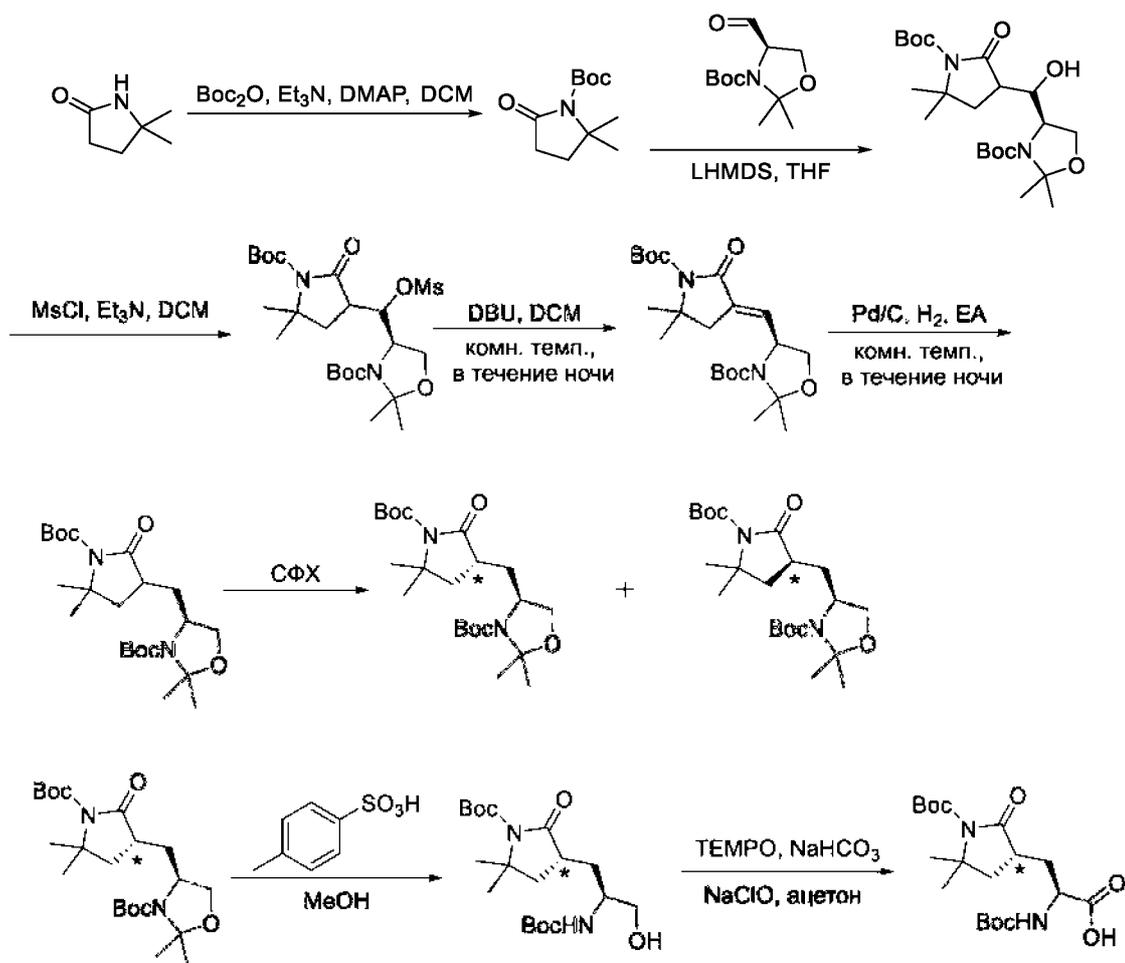
[0182] К раствору (2S)-2-амино-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропановой кислоты (400 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (430 мг, 1,96 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (180 мг, 5,36 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропановой кислоты (530 мг, неочищенный) в виде коричнево-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 325 [M+H]⁺.

[0183] К раствору (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропановой кислоты (530 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли N,N,N,N-тетраметилхлорформамина гексафторфосфат (550 мг, 1,96 ммоль, 1,2 экв.), NMI (671 мг, 8,17 ммоль, 5,0 экв.) и NH₃ в диоксане (40 мл, 10,0 экв., 0,4 моль/л). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем хроматографировали на колонке C18 с MeCN : H₂O (1 : 4) с получением трет-бутил ((2S)-1-амино-1-оксо-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (280 мг, 48%) в виде коричнево-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 324 [M+H]⁺.

[0184] К раствору трет-бутил ((2S)-1-амино-1-оксо-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (280 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (4 мл, 2 моль/л в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропанамида (180

мг, неочищенный) в виде полутвердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 224 $[M+H]^+$.

(S)-3-((R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота



Хиральный центр, отмеченный знаком *, задан ориентировочно.

[0185] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 5,5-диметилпирролидин-2-он (3,5 г, 30,9 ммоль, 1,0 экв.), DCM (50 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (10,8 г, 49,5 ммоль, 1,6 экв.), триэтиламин (6,24 г, 61,8 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (0,38 г, 3,09 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40 °С, и реакцию гасили водой (150 мл). Раствор экстрагировали EA (5 × 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (13 : 87) с получением трет-бутил-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (4,0 г, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 214 $[M+H]^+$.

[0186] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (3,6 г, 16,9 ммоль, 1,00 экв.) и THF (50 мл). Раствор охлаждали до $-78\text{ }^\circ\text{C}$ и добавляли LiHMDS (20,2 мл, 1 М в THF, 20,2 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ и добавляли раствор трет-бутил(4R)-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (5,81 г, 25,3 ммоль, 1,5 экв.) в THF (10 мл). Перемешивание продолжали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3×150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (1 : 4) с получением трет-бутил (4R)-4- $\{[1-(\text{трет-бутоксикарбонил})-5,5\text{-диметил-2-оксопирролидин-3-ил}](\text{гидрокси})\text{метил}\}-2,2\text{-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата}$ (7,2 г, 89%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 443 $[M+H]^+$.

[0187] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил (4R)-4- $\{[1-(\text{трет-бутоксикарбонил})-5,5\text{-диметил-2-оксопирролидин-3-ил}](\text{гидрокси})\text{метил}\}-2,2\text{-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат}$ (1 г, 2,26 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), триэтиламин (1,14 г, 11,3 ммоль, 5,0 экв.) и MsCl (0,31 г, 4,52 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., и реакцию гасили водой (30 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (4×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (4R)-4- $\{[1-(\text{трет-бутоксикарбонил})-5,5\text{-диметил-2-оксопирролидин-3-ил}](\text{метансульфонилокси})\text{метил}\}-2,2\text{-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата}$ (960 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 521 $[M+H]^+$.

[0188] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил (4R)-4- $\{[1-(\text{трет-бутоксикарбонил})-5,5\text{-диметил-2-оксопирролидин-3-}$

ил](метансульфонилокси)метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (900 мг, 1,73 ммоль, 1,0 экв.), DCM (20 мл) и DBU (1,32 г, 8,64 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., и реакцию гасили водой (30 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (1 : 4) с получением трет-бутил (4S)-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден]метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (635 мг, 82%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 425 $[M+H]^+$.

[0189] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил (4S)-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден]метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (4,4 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.), EA (50 мл) и 10% палладий на активированном угле (5,51 г). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Твердые вещества отфильтровывали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (4S)-4-{[1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (4,3 г, 78%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 427 $[M+H]^+$.

[0190] Трет-бутил (4S)-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (3,6 г) очищали препаративной СФХ с использованием следующих условий градиента: колонка: Lux 5um Cellulose-2, 3 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: IPA (0,5% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 60 мл/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки (°C): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 4,81; время удерж. 2 (мин): 6,43; растворитель образца: MeOH--препаративный; объем введенной пробы: 1,5 мл; количество прогонов: 27. В результате очистки получали трет-бутил (S)-4-(((S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (990 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета (Lux Cellulose-2 4,6 × 50 мм, 3 мкм, 35 °C. Соразтворитель: IPA (0,1% DEA), от 10% до 50% в течение 2,0 мин, удержание 1,0 мин

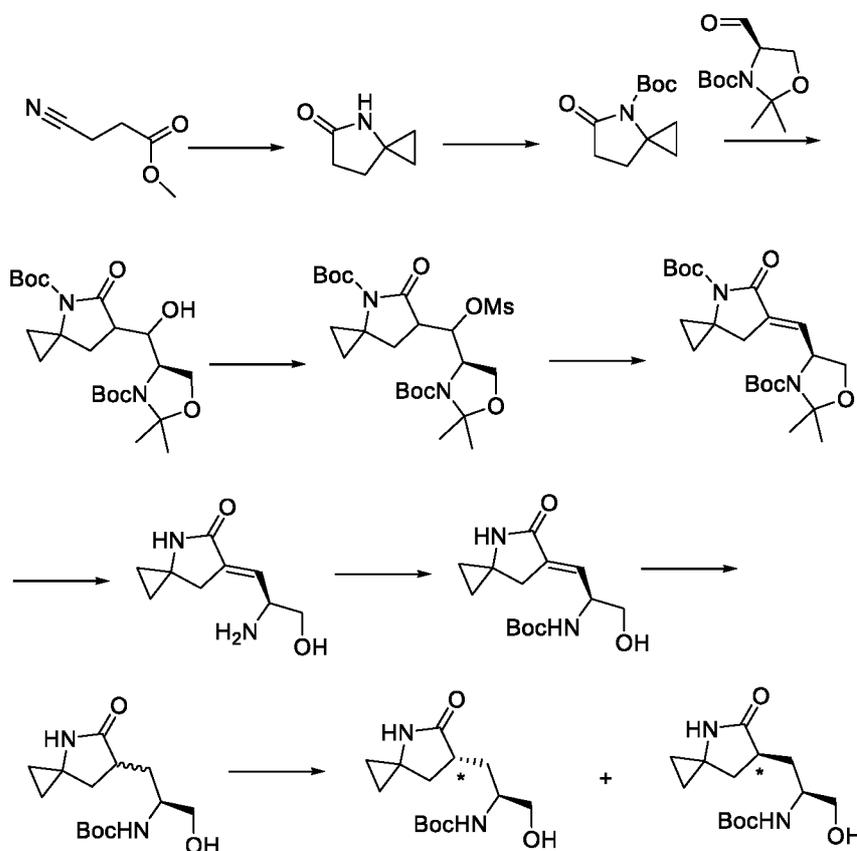
при 50%): время удерж.: 0,969 мин) и трет-бутил (S)-4-(((R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилат (1,6 г) в виде твердого вещества почти белого вещества Lux Cellulose-2 4,6 × 50 мм, 3 мкм, 35 °С. Соразтворитель: IPA (0,1% DEA), от 10% до 50% в течение 2,0 мин, удержание 1,0 мин при 50%): время удерж.: 1,411 мин).

[0191] В виалу объемом 40 мл помещали трет-бутил (S)-4-(((R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилат (1,6 г, 3,75 ммоль, 1,0 экв.), паратолуолсульфонат (64,6 мг, 0,375 ммоль, 0,1 экв.) и MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Раствор экстрагировали EA (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (S)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,47 г, неочищенный) в виде полутвердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 387 [M+H]⁺.

[0192] К раствору трет-бутил (S)-4-((R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,7 г, 4,40 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (22 мл) добавляли 5% раствор бикарбоната натрия (22 мл, 13,1 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидинокси (0,14 г, 0,88 ммоль, 0,2 экв.). По каплям добавляли хлоросилнатрий (1,15 г, 15,4 ммоль, 3,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., и реакцию гасили водой (20 мл). Раствор промывали Et₂O (2 × 20 мл). Значение pH водного раствора довели до 2 концентрированной соляной кислотой (1 моль/л). Раствор экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-((R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (1,2 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

Трет-бутил ((S)-1-гидрокси-3-((S*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-

ил)карбамат



Абсолютная конфигурация хирального центра, отмеченная знаком *, задана ориентировочно.

[0193] К раствору метил-3-цианопропаноата (10 г, 88,4 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O (100 мл) добавляли Ti(OⁱPr)₄ (5,03 г, 17,7 ммоль, 0,2 экв.). Затем по каплям добавляли EtMgBr (194 мл, 1 М в THF, 194 ммоль, 2,2 экв.) в N₂. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 60 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью PE : MeOH (12 : 1) с получением 4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (8,5 г, 69%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 112 [M+H]⁺.

[0194] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 4-азаспиро[2.4]гептан-5-он (8,5 г, 76,5 ммоль, 1,0 экв.), DCM (100 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (26,7 г, 122 ммоль, 1,6 экв.), триэтиламин (0,77 г, 7,65 ммоль, 0,1 экв.)

и DMAP (0,93 г, 7,65 ммоль, 0,1 экв.). Раствор перемешивали в течение ночи при 40 °С, и реакцию гасили водой (70 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (1 : 12) с получением трет-бутил 5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбоксилата (11 г, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 212 [M+H]⁺.

[0195] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил 5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбоксилат (11 г, 52,1 ммоль, 1,0 экв.) и THF (150 мл). Раствор охлаждали до -78 °С и добавляли LiHMDS (62,5 мл, 1 М в THF, 62,5 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С и добавляли раствор трет-бутил (4R)-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (17,9 г, 78,1 ммоль, 1,5 экв.) в THF (50 мл) в Ar. Перемешивание продолжали при -78 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (100 мл). Раствор экстрагировали ЕА (3 × 200 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 8) с получением трет-бутил (4R)-4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)(гидрокси)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилата (19,7 г, 69%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 441 [M+H]⁺.

[0196] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил (4R)-4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)(гидрокси)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилат (19,7 г, 44,7 ммоль, 1,0 экв.), DCM (250 мл), триэтиламин (27,2 г, 268 ммоль, 6,0 экв.) и MsCl (20,5 г, 179 ммоль, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., и реакцию гасили водой (100 мл). Раствор экстрагировали DCM (4 × 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (4R)-4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)((метилсульфонил)окси)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилата (22 г, неочищенный) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

[0197] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил (4R)-4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)((метилсульфонил)окси)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилат (22 г, 42,4 ммоль, 1,0 экв.), DCM (200 мл) и DBU (14,2 г, 93,3 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., и реакцию гасили водой (80 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (1 : 12) с получением трет-бутил 6-{{[(4S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-ил]метилен}}-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбоксилата (11,3 г, 57%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 423 [M+H]⁺.

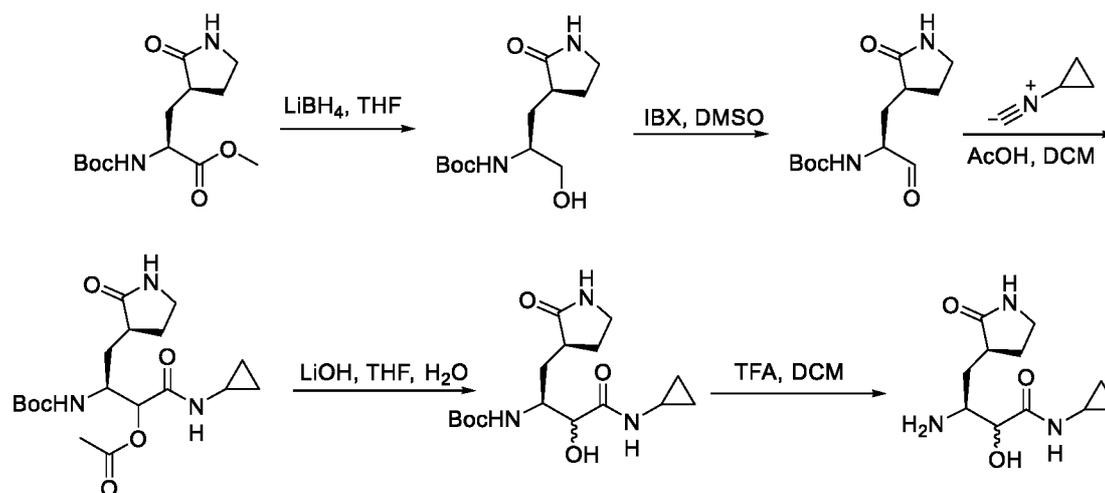
[0198] В виалу объемом 250 мл помещали трет-бутил 6-{{[(4S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-ил]метилен}}-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбоксилат (11,3 г, 26,7 ммоль, 1,0 экв.), 4-метилбензолсульфоновую кислоту (5,53 г, 32,1 ммоль, 1,2 экв.) и MeOH (120 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[(2S)-2-амино-3-гидроксипропилиден]-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (5,8 г, неочищенный) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 183 [M+H]⁺.

[0199] К раствору 6-[(2S)-2-амино-3-гидроксипропилидена]-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (5,8 г, 31,829 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (90 мл) добавляли триэтиламин (25,8 г, 255 ммоль, 8,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (20,8 г, 95,5 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., и реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали смесью CCl₃ : изопропиловый спирт = 3 : 1 (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 25) с получением трет-бутил N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(6E)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-илиден]пропан-2-ил]карбамата (3,9 г, 39%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 283 [M+H]⁺.

[0200] К раствору трет-бутил N-[(2S)-1-гидрокси-3-[5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-илиден]пропан-2-ил]карбамата (3,9 г, 13,8 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) и MeOH (90 мл) добавляли NiCl₂•6H₂O (23 г, 96,7 ммоль, 7,0 экв.). Частями добавляли NaBH₄ (11 г, 290 ммоль, 21,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., и реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали смесью CDCl₃ : изопропиловый спирт = 3 : 1 (3 × 60 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью MeCN : H₂O (4 : 1) с получением трет-бутил N-[(2S)-1-гидрокси-3-{5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}пропан-2-ил]карбамата (1,7 г, 39%) в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 285 [M+H]⁺.

[0201] Трет-бутил N-[(2S)-1-гидрокси-3-{5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}пропан-2-ил]карбамат (1,7 г) очищали СФХ с использованием следующих условий градиента: колонка: NB-Lux 5um i-Cellulose-5, 2,12 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH(0,1% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 100 мл/мин; градиент: изократический 25% В; температура колонки (°С): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 3,37; время удерж. 2 (мин): 4,02; растворитель образца: MeOH--препаративный; объем введенной пробы: 1 мл; количество прогонов: 40. В результате очистки получали 590 мг элюируемого первым трет-бутил ((S)-1-гидрокси-3-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета и 640 мг элюируемого последним трет-бутил ((S)-1-гидрокси-3-((S*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета.

(3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамид



[0202] К перемешиваемой смеси метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (3,0 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли боргидрид лития (26,2 мл, 52,4 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и затем концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали смесью изопропанол : трихлорметан (1 : 5, 4 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью дихлорметан : метанол (19 : 1) с получением трет-бутил N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (2,6 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт осаждали посредством добавления PE : EA (4 : 1, 40 мл) с получением трет-бутил N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (2,4 г, 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 259 [M+H]⁺.

[0203] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (2,4 г, 9,29 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (40 мл) частями добавляли 2-йодбензойную кислоту (7,80 г, 27,8 ммоль, 3,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и затем подщелачивали до pH = 8 насыщ. бикарбонатом натрия (водн.). Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (4 × 200 мл). Органические слои объединяли,

промывали солевым раствором (3 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (1,5 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 257 [M+H]⁺.

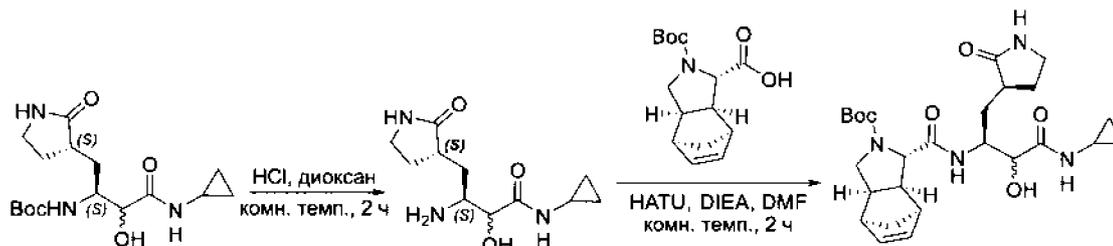
[0204] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (900 мг, 3,51 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли изоцианоциклопропан (471 мг, 7,02 ммоль, 2,0 экв.) и уксусную кислоту (633 мг, 10,5 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью дихлорметан : метанол (49 : 1) с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропилацетата (820 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 384 [M+H]⁺.

[0205] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропилацетата (810 мг, 2,11 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли гидроксид лития (253 мг, 10,5 ммоль, 5,0 экв., в воде 8 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Смесь подкисляли до pH = 6 соляной кислотой (2 M). Смесь экстрагировали EA (4 × 60 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (680 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 342 [M+H]⁺.

[0206] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (400 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (6 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида

(290 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 242 $[M+H]^+$.

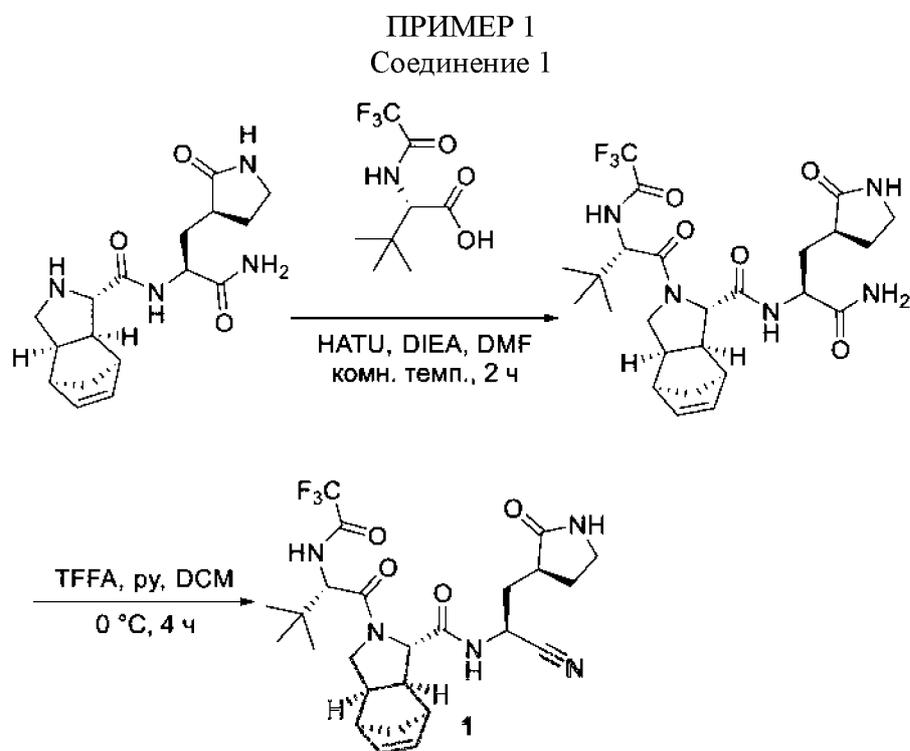
Трет-бутил (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-2*H*-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилат



[0207] Раствор трет-бутил ((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (800 мг, 2,34 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (14 мл, 4 М в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-3-амино-*N*-циклопропил-2-гидрокси-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамида (550 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 242 $[M+H]^+$.

[0208] К раствору (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-1*H*-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (700 мг, 2,5 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (8 мл) добавляли *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (1,13 г, 2,96 ммоль, 1,3 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,06 г, 16 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (3*S*)-3-амино-*N*-циклопропил-2-гидрокси-4-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамида (550 мг, 2,28 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 12) с получением трет-бутил (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-1-(((2*S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-2*H*-4,7-

метаноизоиндол-2-карбоксилата (900 мг, 70%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 503 $[M+H]^+$.

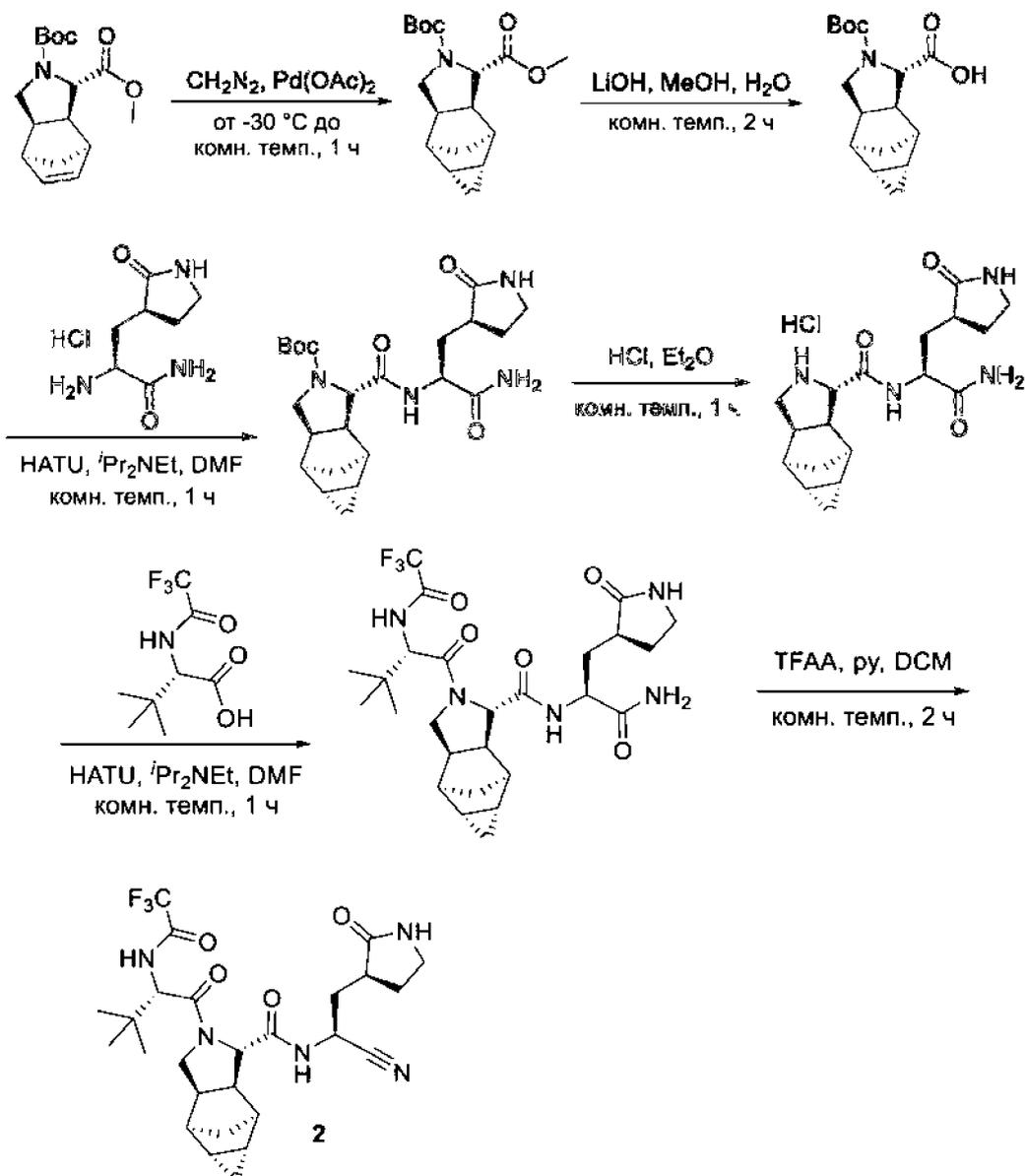


[0209] К раствору трет-бутил (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноата (118 мг, 0,42 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (171 мг, 0,45 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (313 мг, 2,42 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и затем добавляли (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (115 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью вода : MeCN (2 : 1) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-

карбоксамид (150 мг, выход 72%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 542 $[M+H]^+$.

[0210] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (120 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFAA (88,4 мг, 0,42 ммоль, 1,9 экв.) и пиридин (61,3 мг, 0,78 ммоль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 4 ч, и реакцию гасили водой (4 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В в течение 7 мин, 50% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,55;) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (**1**) (53,2 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 8,66–8,95 (м, 2H), 7,28–7,37 (м, 1H), 5,96–6,23 (м, 2H), 4,87–4,93 (м, 1H), 4,41–4,68 (м, 1H), 3,86–4,17 (м, 1H), 3,58–3,71 (м, 1H), 3,20–3,51 (м, 2H), 2,83–3,06 (м, 4H), 2,59–2,79 (м, 1H), 2,29–2,38 (м, 1H), 2,03–2,28 (м, 2H), 1,61–1,84 (м, 2H), 1,31–1,42 (м, 2H), 0,79–0,90 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 524 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 2
Соединение 2



[0211] К раствору 4-трет-бутил 3-метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (300 мг, 1,02 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O (2,5 мл) при -30 °С добавляли диазометан (30 мл, 30,0 экв.) и палладия (II) ацетат (45,9 мг, 0,205 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали простым диэтиловым эфиром (3 × 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой

колонке со смесью этилацетат (EA) : петролейный эфир (PE) (1 : 8) с получением 4-трет-бутил 3-метил (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6},0^{8,10}]ундекан-3,4-дикарбоксилата (200 мг, 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,25–4,50 (м, 1H), 3,53–3,72 (м, 4H), 3,22–3,30 (м, 1H), 2,52–2,64 (м, 2H), 2,22–2,42 (м, 2H), 1,21–1,47 (м, 9H), 1,03–1,16 (м, 1H), 0,70–0,95 (м, 3H), 0,39–0,54 (м, 1H), -0,09–0,05 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 208 [M+H-Вос]⁺.

[0212] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,4-дикарбоксилата (245 мг, 0,797 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли гидроксид лития (95,4 мг, 3,98 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь подкисляли до pH 4 соляной кислотой (1 M) и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6},0^{8,10}]ундекан-3-карбоновой кислоты (200 мг, 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,57 (с, 1H), 4,17–4,39 (м, 1H), 3,47–3,76 (м, 1H), 3,12–3,31 (м, 1H), 2,51–2,59 (м, 2H), 2,20–2,44 (м, 2H), 1,27–1,49 (м, 9H), 1,05–1,22 (м, 1H), 0,69–0,93 (м, 3H), 0,40–0,51 (м, 1H), -0,06–0,00 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 238 [M+H-56]⁺.

[0213] К перемешиваемой смеси (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6},0^{8,10}]ундекан-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,682 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (311 мг, 0,818 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (528 мг, 4,09 ммоль, 6,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °C и затем добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (141 мг, 0,682 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-

азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-4-карбоксилата (200 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 447 [M+H]⁺.

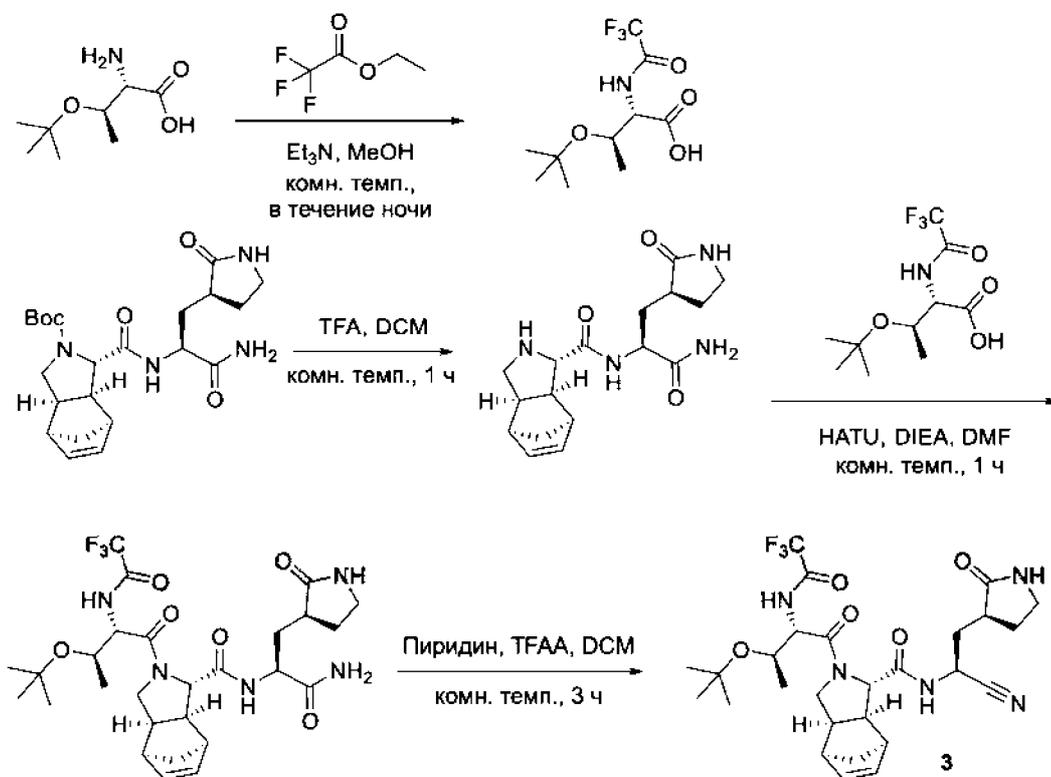
[0214] К перемешиваемой смеси трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-4-карбоксилата (200 мг, 0,448 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли соляную кислоту (3 мл, 2 М в Et₂O) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3-илформаидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (200 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 347 [M+H]⁺.

[0215] К перемешиваемой смеси (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутановой кислоты (101 мг, 0,446 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (184 мг, 0,486 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (314 мг, 2,43 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С и затем добавляли (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3-илформаидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (155 мг, 0,405 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил]-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3-ил]формаидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (170 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 556 [M+H]⁺.

[0216] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил]-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3-ил]формаидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (100 мг, 0,180 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (75,6 мг, 0,360 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин (49,8 мг, 0,630 ммоль, 3,5 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при

комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: Xselect Peptide CSH C18 19 × 150 мм 5 мкм, 1; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 34% В до 48% В в течение 10 мин, 48% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,98) с получением (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3-карбоксамид (9,6 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,47–9,13 (м, 2H), 7,33–7,62 (м, 1H), 4,82–4,95 (м, 1H), 4,56–4,75 (м, 2H), 3,90–4,04 (м, 1H), 3,57–3,70 (м, 1H), 3,08–3,20 (м, 2H), 2,59–2,72 (м, 1H), 2,24–2,45 (м, 4H), 2,05–2,20 (м, 2H), 1,60–1,84 (м, 2H), 0,91–1,11 (м, 9H), 0,85–0,91 (м, 1H), 0,75–0,84 (м, 2H), 0,56–0,65 (м, 1H), 0,38–0,51 (м, 1H), -0,30–0,00 (м, 1H).

ПРИМЕР 3
Соединение 3



[0217] К перемешиваемой смеси (2S,3R)-2-амино-3-(трет-бутокс)бутановой кислоты (1,00 г, 5,71 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (15 мл) добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (0,970 г, 6,84 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламин (1,73 г, 17,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь доводили до pH 5–6 соляной кислотой (1 М) и затем экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,3R)-3-(трет-бутокс)-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутановой кислоты (1,58 г, неочищенная) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 [M-H]⁻.

[0218] К перемешиваемой смеси трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-4-карбоксилата (120 мг, 0,277 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в

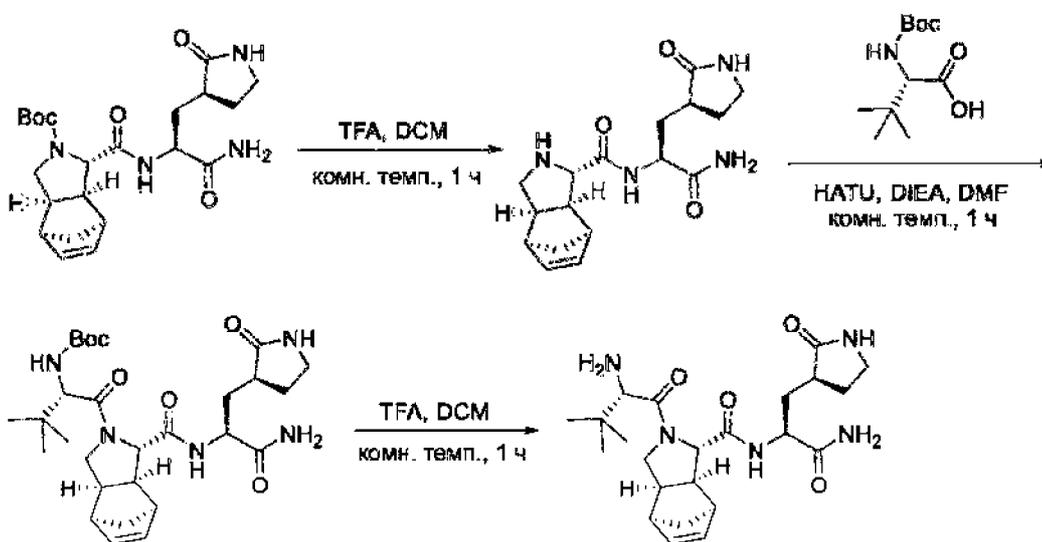
течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (92,0 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 333 [M+H]⁺.

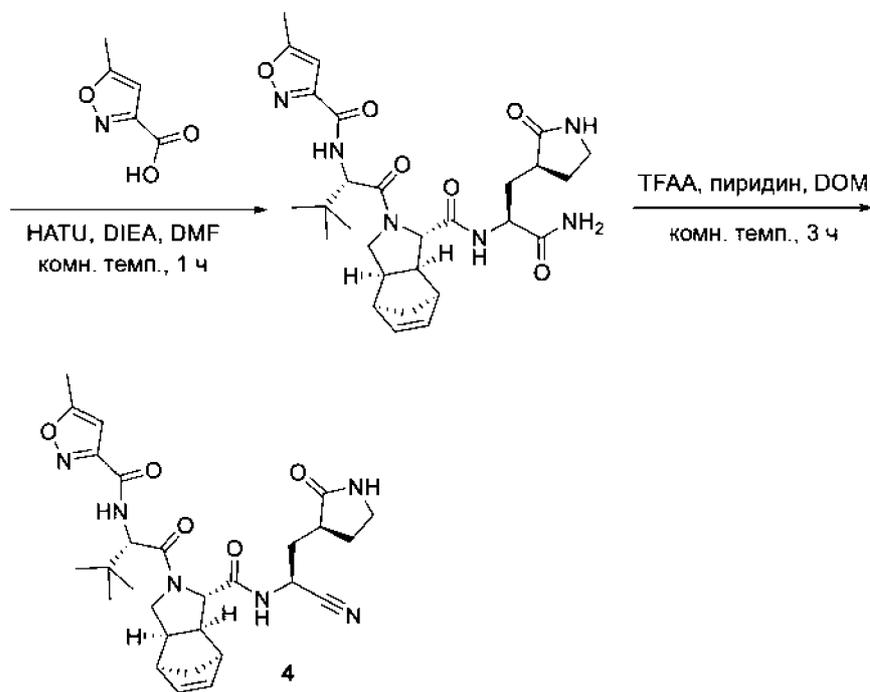
[0219] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (92,0 мг, 0,277 ммоль, 1,0 экв.), (2S,3R)-3-(трет-бутокси)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутановой кислоты (75,1 мг, 0,277 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (126 мг, 0,332 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (4 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (286 мг, 2,21 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 12) с получением желаемого продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA), фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S,3R)-3-(трет-бутокси)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (61,0 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 586 [M+H]⁺.

[0220] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S,3R)-3-(трет-бутокси)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (60,0 мг, 0,102 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (32,4 мг, 0,408 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (43,1 мг, 0,204 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 56% В в течение 10 мин, 56% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,22) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S,3R)-3-(трет-бутоксид)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамида (1,7 мг, 2%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 512 [M-56+H]⁺.

ПРИМЕР 4
Соединение 4





[0221] К перемешиваемой смеси трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (500 мг, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (380 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 333 [M+H]⁺.

[0222] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (76,0 мг, 0,229 ммоль, 1,0 экв.), (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (52,9 мг, 0,229 ммоль, 1,0 экв.) и *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (104 мг, 0,275 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (236 мг, 1,83 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-

ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (105 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 546 [M+H]⁺.

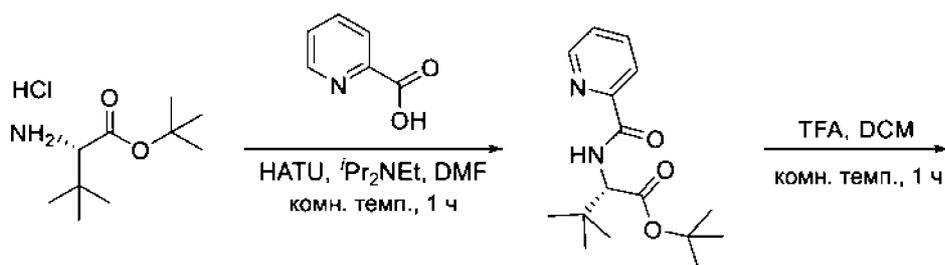
[0223] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (100 мг, 0,183 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (81,0 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 446 [M+H]⁺.

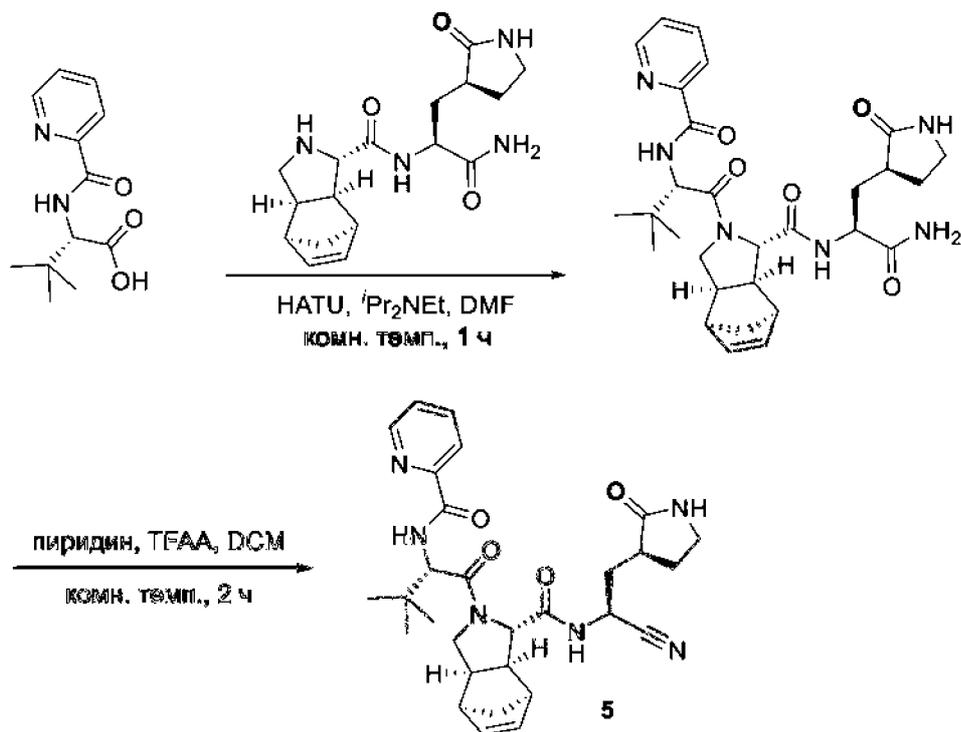
[0224] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (81,5 мг, 0,183 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (83,5 мг, 0,220 ммоль, 1,2 экв.) и 5-метил-1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты (23,3 мг, 0,183 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (189 мг, 1,46 ммоль, 8,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-5-метил-1,2-оксазол-3-карбоксамида (74 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 554 [M+H]⁺.

[0225] К перемешиваемой смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-5-метил-1,2-оксазол-3-карбоксамида (70,0 мг, 0,126 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (39,9 мг, 0,504 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (53,0 мг, 0,252 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили

водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В в течение 7 мин, 65% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)формамидо]бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (7,70 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 537 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 5
Соединение 5





[0226] К раствору пиколиновой кислоты (110 мг, 0,894 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (2 мл) добавляли *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурия гексафторфосфат (408 мг, 1,07 ммоль, 1,2 экв.) и *N*-этил-*N'*-изопропилпропан-2-амин (924 мг, 7,15 ммоль, 8,0 экв.) 0 °С. Через 0,5 ч добавляли трет-бутил (2*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорид (200 мг, 0,894 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после этого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали силикагелевой хроматографией с получением трет-бутил (2*S*)-3,3-диметил-2-(пиридин-2-илформамидо)бутаноата (88 мг, 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,67–8,73 (м, 1H), 8,40–8,50 (м, 1H), 8,00–8,10 (м, 2H), 7,62–7,69 (м, 1H), 4,26–4,33 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,00 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

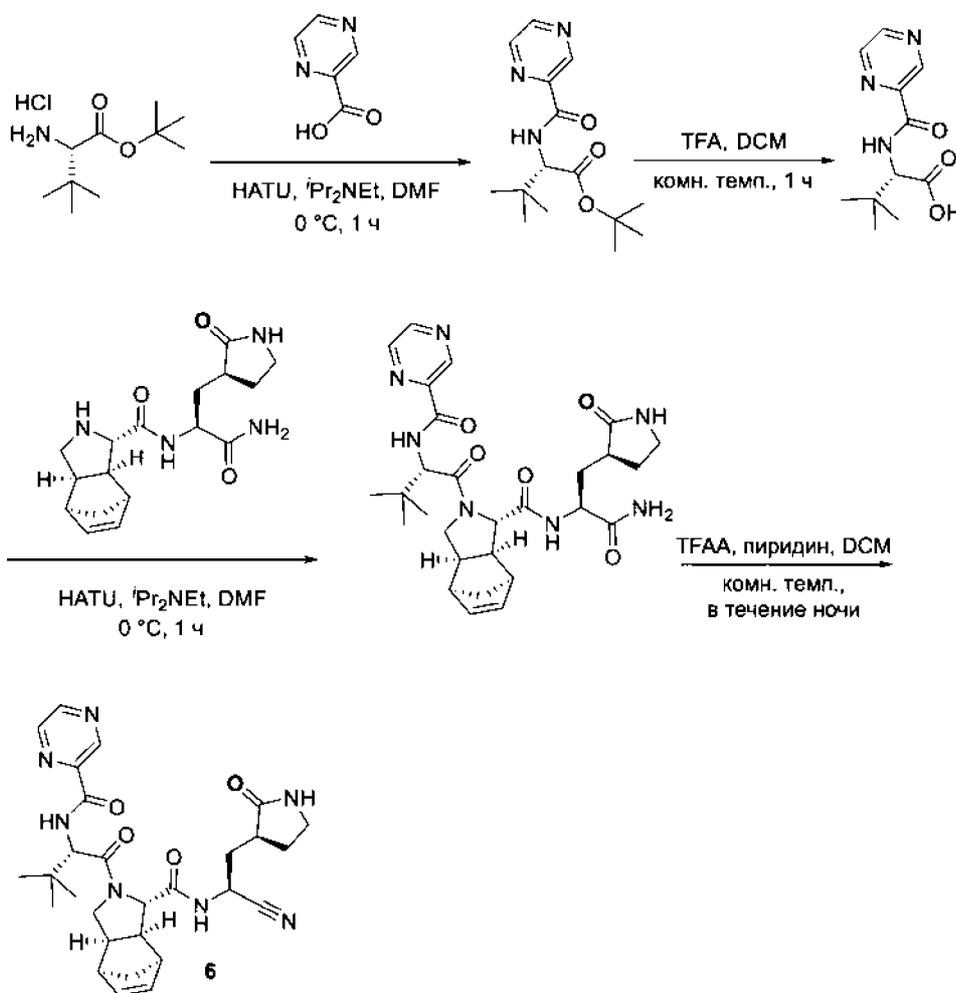
[0227] К раствору трет-бутил (2*S*)-3,3-диметил-2-(пиридин-2-илформамидо)бутаноата (88,0 мг, 0,291 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,7 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп.

и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. ЖХМС (ИЭР, m/z): 237 $[M+H]^+$.

[0228] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (100 мг, 0,301 ммоль, 1 экв.) в DMF (4 мл) добавляли (2S)-3,3-диметил-2-(пиридин-2-илформамидо)бутановую кислоту (70,8 мг, 0,301 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (137,3 мг, 0,361 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (233 мг, 2,41 ммоль, 8,0 экв.), перемешиваемые при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]пиридин-2-карбоксамида (50,0 мг, неочищенный).

[0229] К перемешиваемой смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]пиридин-2-карбоксамида (25,0 мг, 0,045 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (8,81 мг, 0,090 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин (12,5 мг, 0,158 ммоль, 3,5 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (25 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка: Kinetex EVO C18, 21,2 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 62% В в течение 7 мин, 62% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(пиридин-2-илформамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамида (3,2 мг, 12%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 533 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 6
Соединение 6



[0230] К смеси пиразиновой кислоты (166 мг, 1,34 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилуриония гексафторфосфата (612 мг, 1,61 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,04 г, 8,05 ммоль, 6,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали в течение 20 мин. Добавляли трет-бутил (2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорид (300 мг, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., и реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и суспендировали с силикагелем 100~200 меш (1 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 × 24 см, объем колонки: 200 мл, размер пор силикагеля 100~200 меш, и элюировали EA : PE (0%~40% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 23%–26% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-3,3-диметил-2-(пиразин-2-илформамидо)бутаноата (300 мг, 76%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (уш., 1H), 8,91–8,95 (м, 1H), 8,75–8,82 (м, 1H), 8,29–8,33 (м, 1H), 4,31–4,34 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,01 (с, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 294 [M+H]⁺.

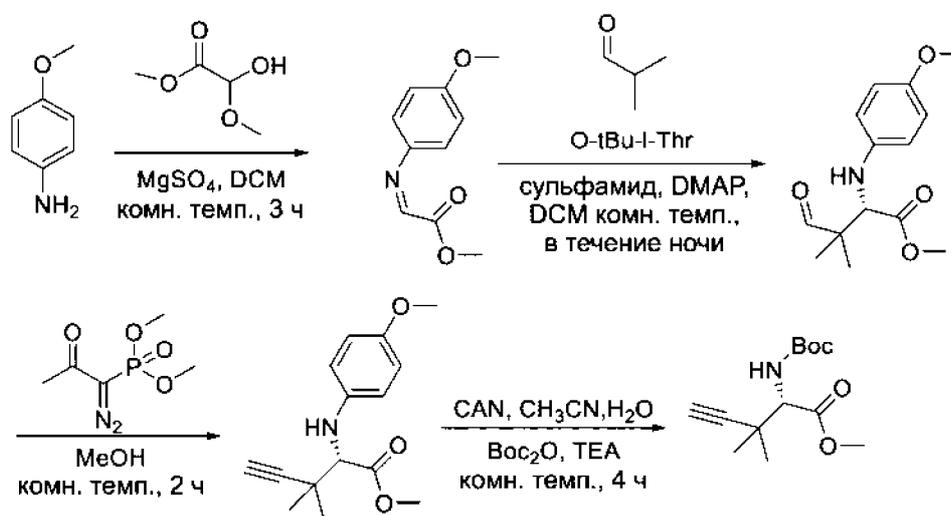
[0231] К смеси трет-бутил (2S)-3,3-диметил-2-(пиразин-2-илформамидо)бутаноата (87,9 мг, 0,300 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-3,3-диметил-2-(пиразин-2-илформамидо)бутановой кислоты (80,0 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 238 [M+H]⁺.

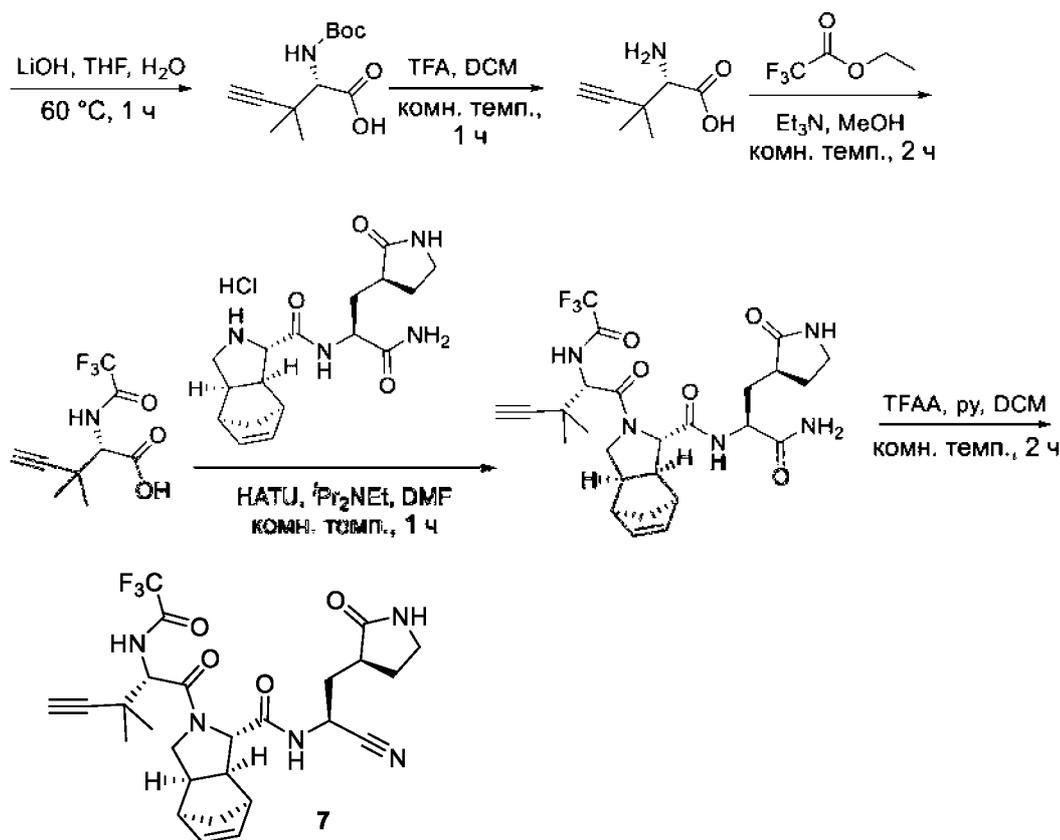
[0232] К смеси (2S)-3,3-диметил-2-(пиразин-2-илформамидо) бутановой кислоты (71,1 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) и (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (99,6 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (348 мг, 2,70 ммоль, 9,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% NH₄HCO₃). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(пиразин-2-илформамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамида (70,0 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 552 [M+H]⁺.

[0233] К смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]пиразин-2-карбоксамида (55,0 мг, 0,100 ммоль, 1,0 экв.)

в дихлорметане (1 мл) добавляли пиридин (31,5 мг, 0,400 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (41,9 мг, 0,200 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 43% В до 53% В в течение 12 мин, 53% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 11) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(пиразин-2-илформамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (3,0 мг, 5%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 534 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 7
Соединение 7





[0234] К смеси 4-метоксианилина (5,0 г, 36,4 ммоль, 1,0 экв.) и сульфата магния (24,4 г, 202 ммоль, 5,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли метил 2-гидрокси-2-метоксиацетат (4,88 г, 40,5 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и фильтровали. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2Z)-2-[(4-метоксифенил)имино]ацетата (8 г, неочищенный) в виде коричнево-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95 (с, 1H), 7,33–7,43 (м, 2H), 6,85–6,99 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,83 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0235] К перемешиваемой смеси порошковых молекулярных сит (5 А, 4 г), сульфамида (0,20 г, 2,07 ммоль, 0,05 экв.) и N,N -диметилпиридин-4-амина (0,25 г, 2,07 ммоль, 0,05 экв.) в DCM (40 мл) добавляли метил (2Z)-2-[(4-метоксифенил)имино]ацетат (8,00 г, 41,4 ммоль, 1,0 экв.) и изобутиральдегид (3,58 г, 49,6 ммоль, 1,2 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (150 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×150 мл), сушили

над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (1 : 4) с получением метил (2S)-2-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметил-4-оксобутаноата (4,5 г, 36%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,58 (с, 1H), 6,73 (м, 4H), 5,42 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 0,85–1,34 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0236] К перемешиваемой смеси метил (2S)-2-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметил-4-оксобутаноата (4,5 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (4,69 г, 33,9 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (50 мл) по каплям добавляли диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (4,24 г, 22,0 ммоль, 1,3 экв.) при комн. темп. в N_2 . Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 \times 200 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 \times 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (1 : 9) с получением метил (2S)-2-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметилпент-4-иноата (1,70 г, 36%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,65–6,76 (м, 4H), 5,05 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,61–3,64 (м, 6H), 3,09 (с, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,29 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0237] К перемешиваемой смеси метил (2S)-2-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметилпент-4-иноата (1,14 г, 4,36 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (9 мл) и H_2O (3 мл) добавляли нитрат аммония-церия (12,0 г, 21,8 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Добавляли THF (10 мл), затем триметиламин и ди-трет-бутилдикарбонат (5,48 г, 25,1 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. и затем разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 \times 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 \times 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (1 : 9) с получением метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-иноата

(800 мг, 63%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,01 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,06 (с, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,21–1,23 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 156 $[\text{M}+\text{H}-\text{Вос}]^+$.

[0238] К перемешиваемой смеси метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-иноата (800 мг, 3,13 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли гидроксид лития (375 мг, 15,6 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 °С. Смесь подкисляли до pH 3 соляной кислотой (1 М). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-иновой кислоты (700 мг, 92%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,76 (с, 1H), 6,69 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,03 (с, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,17–1,24 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 142 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$.

[0239] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-иновой кислоты (400 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3,3-диметилпент-4-иновой кислоты (300 мг, неочищенная) в виде коричнево-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 142 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0240] К перемешиваемой смеси (2S)-2-амино-3,3-диметилпент-4-иновой кислоты (234 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (670 мг, 6,63 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (471 мг, 3,31 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем подкисляли до pH 4 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)пент-4-иновой кислоты (300 мг, 76%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,28 (с, 1H), 9,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,09 (с, 1H), 1,25–1,41 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 236 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

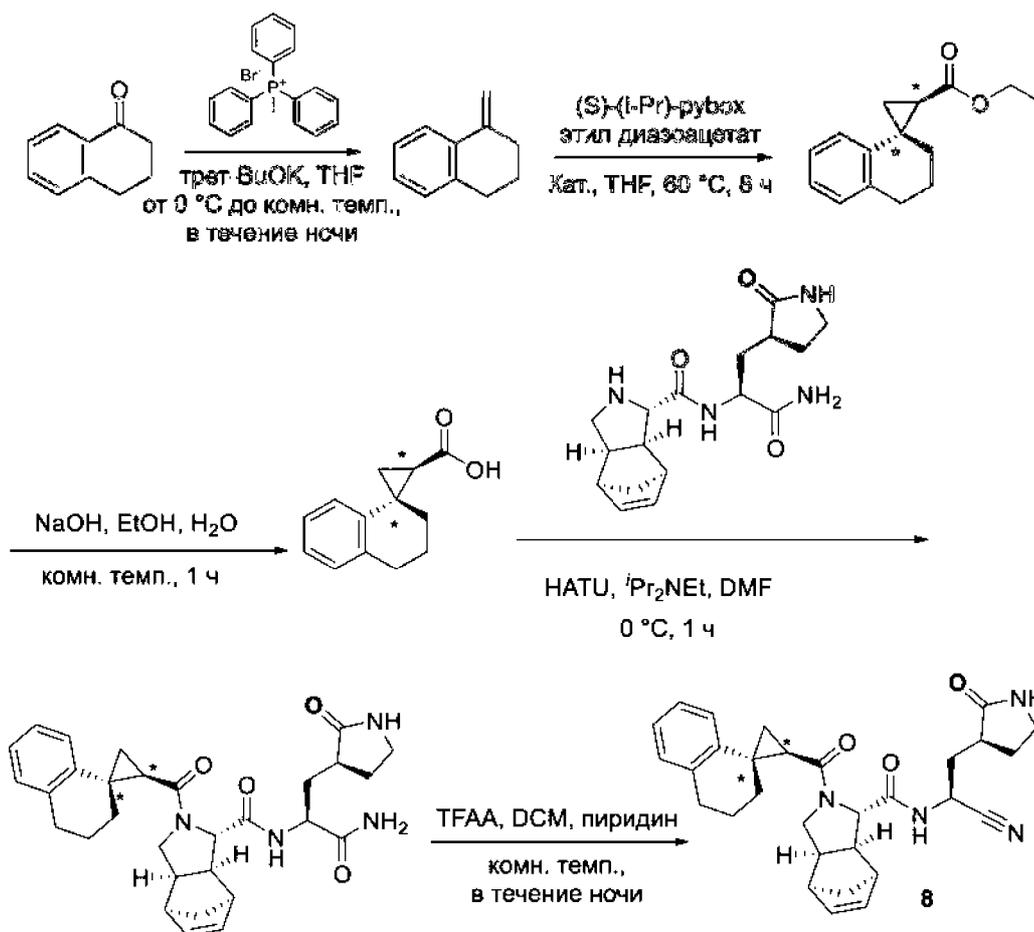
[0241] К перемешиваемой смеси (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)пент-4-иновой кислоты (71,3 мг, 0,300 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл)

добавляли *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (137 мг, 0,361 ммоль, 1,2 экв.) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (232 мг, 1,80 ммоль, 6,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 10 мин, 0 °С и добавляли (2*S*)-2-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (110 мг, 0,300 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке С18 со смесью CH₃CN: вода (0,05% FA). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*)-2-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-[(2*S*)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пент-4-иноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (120 мг, 51%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 552 [M+H]⁺.

[0242] К перемешиваемой смеси (2*S*)-2-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-[(2*S*)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пент-4-иноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (120 мг, 0,218 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (60,2 мг, 0,763 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (91,3 мг, 0,436 ммоль, 2,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после этого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5;) с получением (1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-*N*-[(1*S*)-1-циано-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2*S*)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пент-4-иноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамида (14,9 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,46–9,16 (м, 2H), 7,27–7,52 (м, 1H), 5,93–6,25 (м, 2H), 4,78–4,93 (м, 1H), 4,62–4,75 (м, 1H), 3,89–4,09 (м, 1H), 3,55–3,76 (м, 1H), 3,33–3,47 (м, 1H), 3,09–3,21 (м, 2H), 2,79–3,02 (м, 4H), 2,65–2,78 (м, 1H),

2,27–2,41 (м, 1H), 1,98–2,25 (м, 2H), 1,61–1,91 (м, 2H), 1,32–1,45 (м, 2H), 1,07–1,31 (м, 6H).

ПРИМЕР 8
Соединение 8



Хиральные центры, отмеченный знаком *, заданы ориентировочно.

[0243] К смеси метилтрифенилфосфания бромида (68,4 г, 191 ммоль, 1,4 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 1-тетралон (20,0 г, 136 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 0,5 ч при 0 °С добавляли метилтрифенилфосфания бромид (68,4 г, 191 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (100 мл) и суспендировали с силикагелем 100~200 меш (60 г). Смесь наносили на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной

хроматографией (размер колонки 6 × 24 см, объем колонки: 600 мл, размер пор силикагеля 100~200 меш, и элюировали РЕ (0%~10% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 0% РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-метилен-3,4-дигидро-2H-нафталена (12,0 г, 60%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 145 [M+H]⁺.

[0244] К перемешиваемой смеси 1-метилен-3,4-дигидро-2H-нафталена (1,00 г, 6,930 ммоль, 1,0 экв.), [Ru(п-цимен)Cl₂]₂ (212 мг, 0,350 ммоль, 0,05 экв.) и (S)-(изо-Pr)-Руbox (209 мг, 0,690 ммоль, 0,1 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) порциями добавляли этил 2-диазоацетат (1,18 г, 10,4 ммоль, 1,5 экв.) в течение 8 ч при 60 °С в азоте. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 × 24 см, объем колонки: 600 мл, размер пор силикагеля 100~200 меш, и элюировали ЕА : РЕ (0%~10% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 5~8% РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ТСХ (подвижная фаза: ЕА : РЕ = 1 : 40; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением этил (1R*,3R*)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтален]-3-карбоксилата в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,01–7,13 (м, 3H), 6,81–6,86 (м, 1H), 4,02–4,19 (м, 2H), 2,80–2,84 (м, 2H), 1,76–1,93 (м, 4H), 1,52–1,71 (м, 2H), 1,34–1,43 (м, 1H), 1,16–1,24 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 231 [M+H]⁺.

[0245] К перемешиваемому раствору этил (1R,3R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтален]-3-карбоксилата (380 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (4 мл) добавляли гидроксид натрия (461 мг, 11,5 ммоль, 7,0 экв., в воде 4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления этанола. Смесь доводили до рН 5 соляной кислотой (2 М) и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,

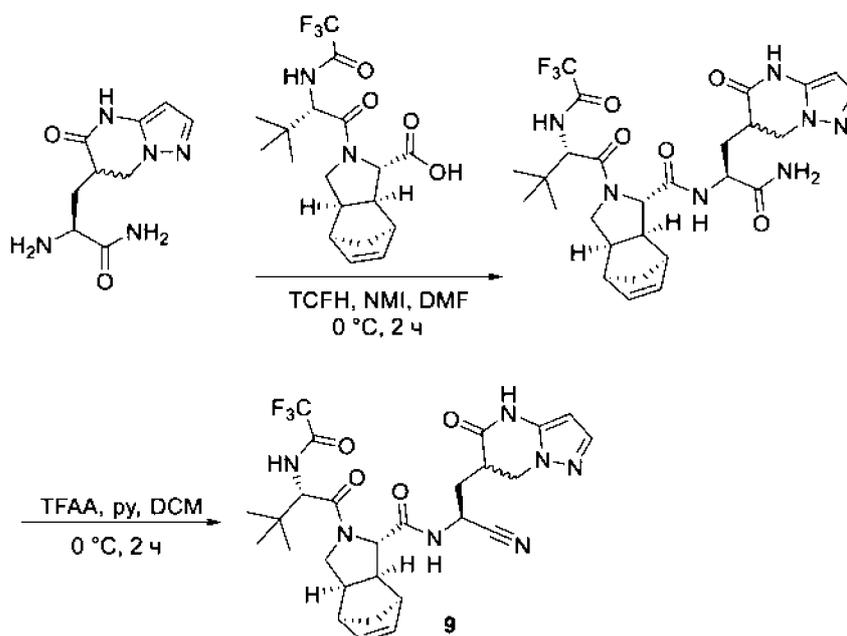
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,3R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтаден]-3-карбоновой кислоты (240 мг, 71%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,24 (уш., 1H), 6,89–7,21 (м, 4H), 2,72–2,91 (м, 2H), 1,51–1,89 (м, 6H), 1,26–1,45 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 203 [M+H]⁺.

[0246] К смеси (1R,3R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтаден]-3-карбоновой кислоты (71,2 мг, 0,352 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (24,74 мг, 0,065 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (273 мг, 2,11 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (130 мг, 0,352 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (TFA 0,05%). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[[[(1R,3R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтаден]-3-ил]карбонил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропенамид (70 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 517 [M+H]⁺.

[0247] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[[[(1S,3S)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтаден]-3-ил]карбонил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (70,0 мг, 0,135 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли пиридин (37,5 мг, 0,473 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (56,9 мг, 0,270 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 41% В до 61% В в течение 7 мин, 61%

В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,47) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[[[(1R,3R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтален]-3-ил]карбонил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (17 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 499 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 9
Соединение 9

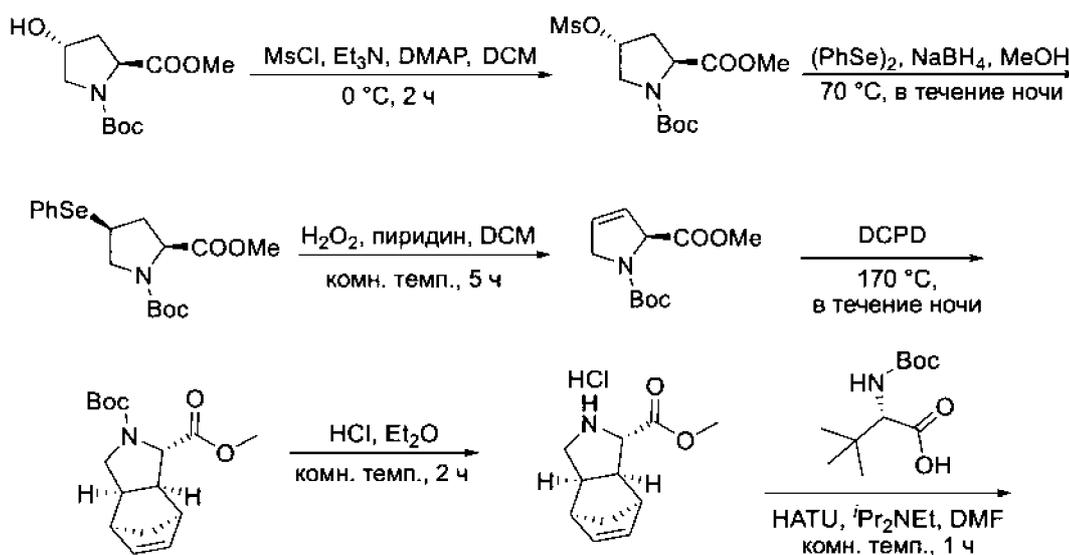


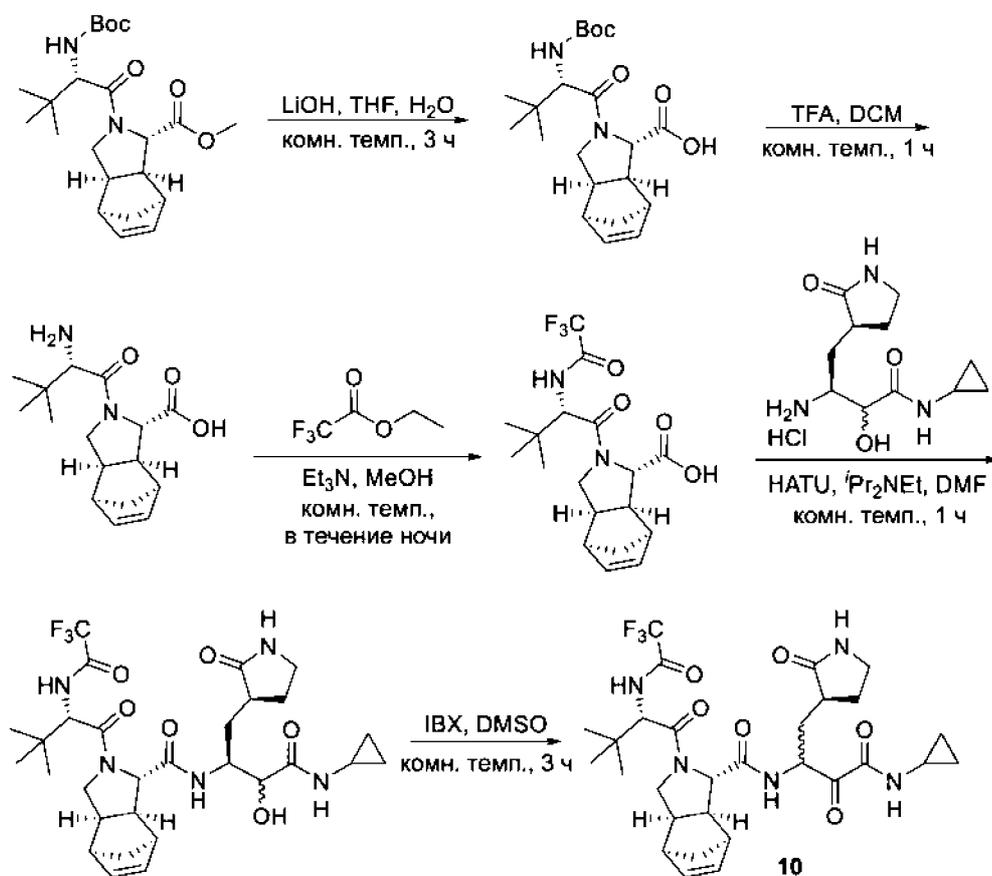
[0248] К раствору (2S)-2-амино-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропанамида (70 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (106 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв.), NMI (180 мг, 2,2 ммоль, 7,0 экв.) и (2S)-2-амино-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропанамида (134 мг, 0,35 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч и затем хроматографировали на колонке C18 со смесью MeCN : H₂O (3 : 7) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-

метаноизоиндол-1-карбоксамид (75 мг, 36%) в виде коричнево-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 594 $[M+H]^+$.

[0249] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (75 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (70 мг, 0,88 ммоль, 7,0 экв.) и TFAA (106 мг, 0,5 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 × 3 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 37% В до 67% В в течение 7 мин, 67% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,25) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((1S)-1-циано-2-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (4,5 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 576 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 10
Соединение 10





[0250] К смеси 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-гидропиirroлидин-1,2-дикарбоксилата (30,0 г, 122 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламина (22,3 г, 220 ммоль, 1,8 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амина (4,48 г, 36,7 ммоль, 0,3 экв.) в DCM (500 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (21,0 г, 183 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакцию гасили водой (500 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 500 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (1 : 1) с получением 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-(метансульфонилокси)пиirroлидин-1,2-дикарбоксилата (35,0 г, 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 224 [M+H-Boc]⁺.

[0251] К смеси 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-(метансульфонилокси)пиirroлидин-1,2-дикарбоксилата (25,0 г, 77,3 ммоль, 1,0 экв.)

и дифенилдиселенида (24,1 г, 77,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (600 мл) добавляли боргидрид натрия (3,80 г, 100 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Добавляли воду (600 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 600 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (600 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (1 : 8) с получением 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-(фенилселанил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (26,8 г, 84%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 286 [M-100+H]⁺.

[0252] К смеси 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-(фенилселанил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (26,8 г, 69,7 ммоль, 1,0 экв.) и пиридина (9,38 г, 118 ммоль, 1,7 экв.) в DCM (300 мл) добавляли пероксид водорода (31,6 мл, 279 ммоль, 4,0 экв., 30% в воде). Смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (500 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 400 мл). Органические слои объединяли, промывали лимонной кислотой (500 мл, 1 М), насыщенным водным раствором сульфита натрия (500 мл), промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (1 : 5) с получением 1-трет-бутил 2-метил (2S)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (10,5 г, 62%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,91–5,04 (м, 1H), 5,67–5,79 (м, 1H), 4,92–5,09 (м, 1H), 4,17–4,35 (м, 2H), 3,71–3,79 (м, 3H), 1,42–1,52 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 128 [M+H-H₂O]⁺.

[0253] Смесь 1-трет-бутил 2-метил (2S)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (3,68 г, 16,2 ммоль, 1,0 экв.) в дициклопентадиене (40 мл) перемешивали в течение ночи при 170 °С. Смесь разбавляли DCM (500 мл) и суспендировали с силикагелем 100~200 меш (50 г). Смесь наносили на колонку. После удаления DCM при пониженном давлении образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 × 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100~200 меш) количество: 330 г) и элюировали EtOAc : PE (0%~50% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 19%–25% EtOAc : PE были выбраны в качестве

чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (2,5 г). Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением 4-трет-бутил 3-метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (1,70 г, 32%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,12–6,30 (м, 2H), 3,78–3,98 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,38–3,51 (м, 1H), 3,04–3,21 (м, 2H), 2,77–2,96 (м, 3H), 1,50–1,58 (м, 1H), 1,32–1,46 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 194 [M+H]⁺.

[0254] Смесь 4-трет-бутил 3-метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (500 мг, 1,70 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (10 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата гидрохлорида (391 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 194 [M+H]⁺.

[0255] К смеси метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата гидрохлорида (391 мг, 1,70 ммоль, 1,0 экв.), (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (394 мг, 1,70 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (777 мг, 2,04 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,32 г, 10,2 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (8 : 92) с получением метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата (490 мг, 69%) в виде полутвердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,03–6,27 (м, 2H), 5,11–5,26 (м, 1H), 4,18–4,36 (м, 2H), 3,72–3,78 (м, 3H), 3,54–3,70 (м, 2H), 2,97–3,14 (м, 2H), 2,86–2,94 (м, 2H), 1,49–1,54 (м, 1H), 1,41–1,48 (м, 9H), 1,33–1,39 (м, 1H), 0,92–1,00 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 407 [M+H]⁺.

[0256] К смеси метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата (490 мг, 1,205 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF (5 мл) / вода (5 мл) добавляли гидроксид лития (144 мг, 6,03 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и pH доводили до 5 соляной кислотой (2 M). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (465 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,04–6,30 (м, 2H), 5,21–5,29 (м, 1H), 4,22–4,32 (м, 2H), 3,52–3,79 (м, 2H), 3,06–3,24 (м, 2H), 2,91–3,04 (м, 2H), 1,51–1,56 (м, 1H), 1,37–1,47 (м, 10H), 0,95–1,00 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 393 [M+H]⁺.

[0257] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (465 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (346 мг, неочищенный) в виде темно-синего полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 293 [M+H]⁺.

[0258] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (346 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли триэтиламин (1,44 г, 14,2 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетат (1,01 г, 7,10 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Фракцию соединения концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (310 мг, 65%) в виде желтого

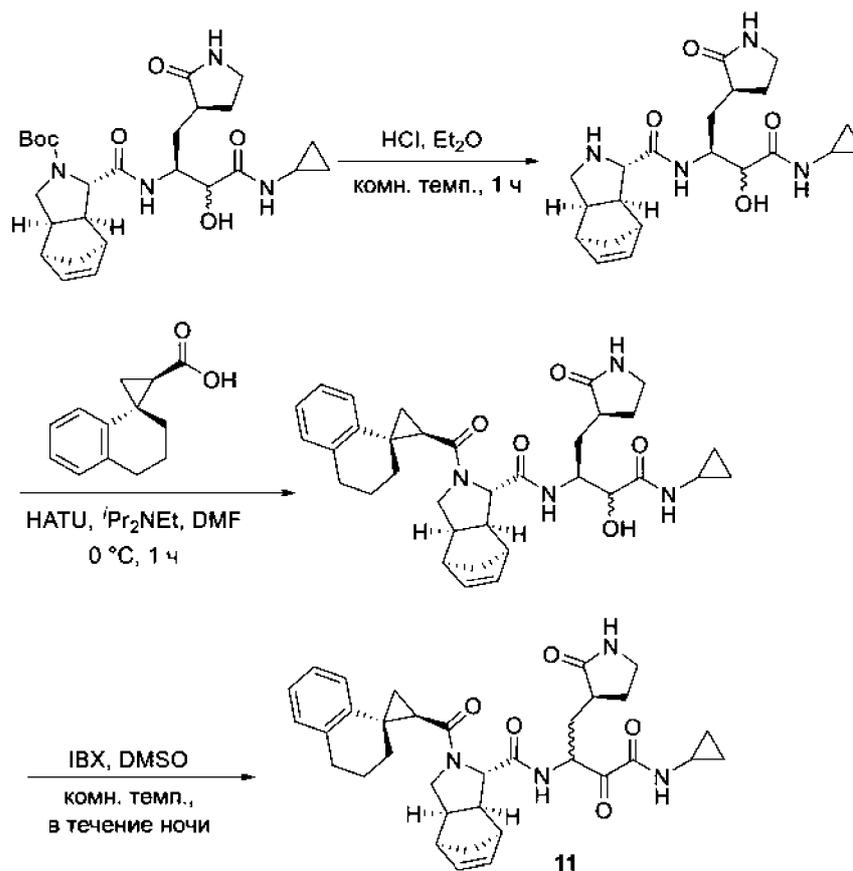
твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,22–13,12 (м, 1H), 8,96–9,49 (м, 1H), 5,88–6,24 (м, 2H), 4,24–4,60 (м, 1H), 3,94–4,05 (м, 1H), 3,43–3,58 (м, 2H), 2,67–3,04 (м, 4H), 1,30–1,44 (м, 2H), 0,76–1,05 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0259] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (102 мг, 0,263 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (120 мг, 0,316 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (204 мг, 1,58 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорид (73,0 мг, 0,263 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после этого неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (7 : 93) с получением (3S)-N-циклопропил-3-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формаидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (120 мг, 68%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0260] К смеси (3S)-N-циклопропил-3-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формаидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (120 мг, 0,196 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (165 мг, 0,588 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (4 : 96) с получением N-циклопропил-3-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-

трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формаимидо}-
2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (31,8 мг, 24%) в виде белого
твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 610 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 11
Соединение 11

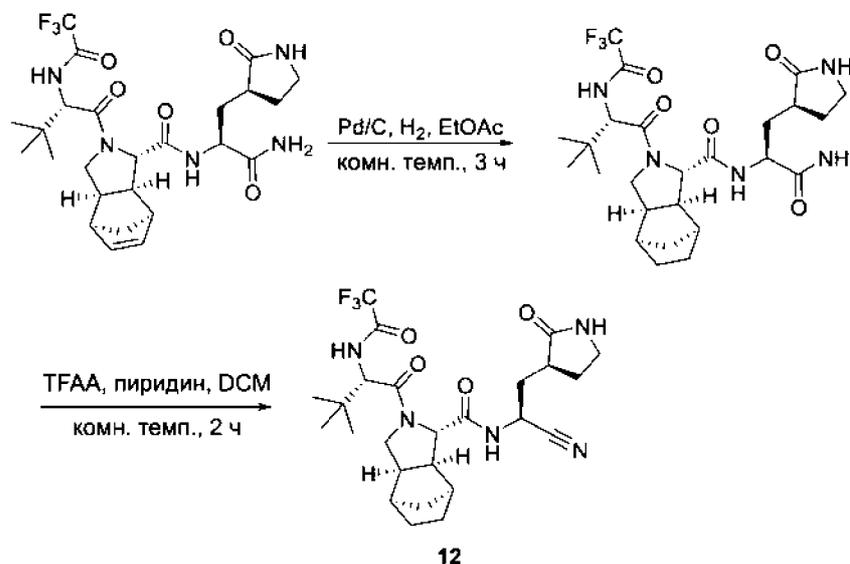


[0261] Смесь трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (150 мг, 0,298 ммоль, 1,0 экв.) и хлороводорода (2 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида гидрохлорида (130 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 403 [M+H]⁺.

[0262] К смеси (1R,3R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтален]-3-карбоновой кислоты (76,03 мг, 0,376 ммоль, 1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (155 мг, 0,410 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (265 мг, 2,05 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорид (150 мг, 0,342 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Остаток очищали ТСХ (дихлорметан : метанол, 12 : 1) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-((1R,2R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтален]-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (80 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 587 [M+H]⁺.

[0263] К перемешиваемой смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-((1R,2R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтален]-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (80,0 мг, 0,136 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (114 мг, 0,408 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (94 : 6) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-((1R,2R)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафтален]-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 585 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 12
Соединение 12

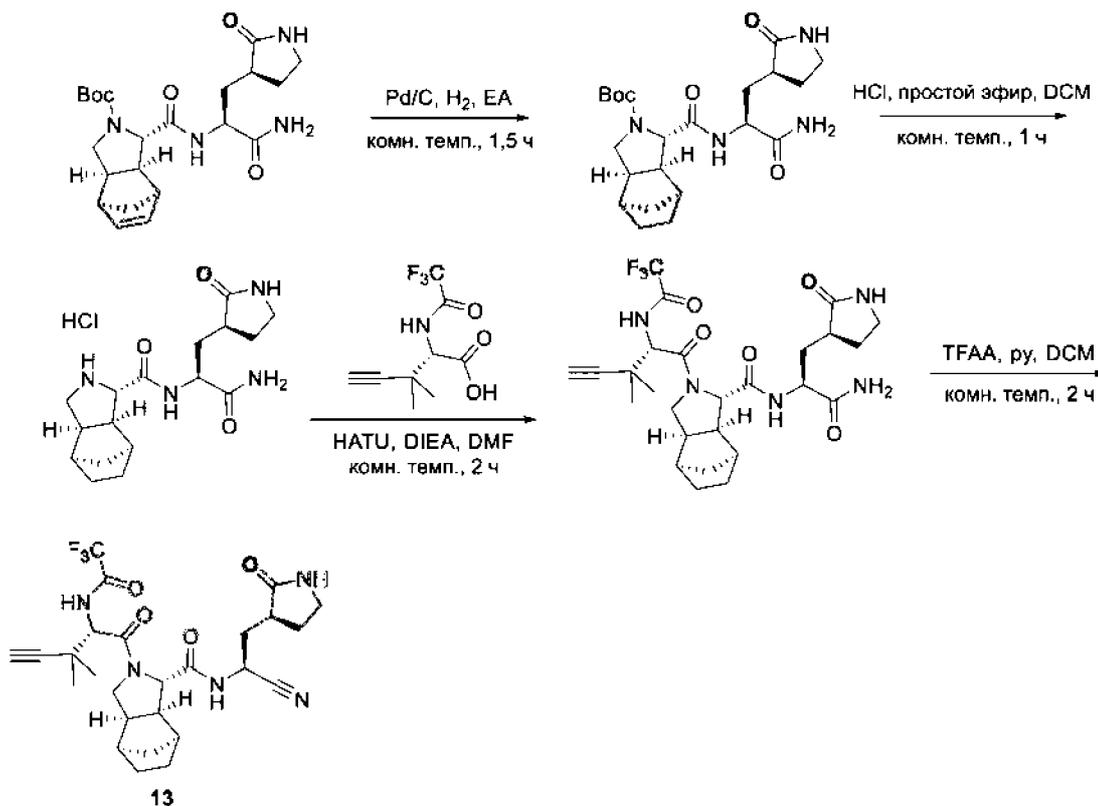


[0264] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (95,0 мг, 0,175 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (3 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (90,0 мг). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. в водороде. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (75,0 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 544 [M+H]⁺.

[0265] К смеси (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (75,0 мг, 0,138 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (76 мг, 0,966 ммоль, 7,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (116 мг, 0,552 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 36% В до 56% В в течение 7 мин, 56% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 6,18 мин) с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (19,6 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,85–9,20 (м, 1H), 8,60–8,84 (м, 1H), 7,35–7,55 (м, 1H), 4,80–4,98 (м, 1H), 4,59–4,75 (м, 1H), 4,30–4,58 (м, 1H), 3,76–3,85 (м, 1H), 3,45–3,75 (м, 1H), 3,10–3,25 (м, 2H), 2,55–2,70 (м, 1H), 2,30–2,54 (м, 3H), 2,05–2,29 (м, 3H), 1,62–1,88 (м, 2H), 1,40–1,60 (м, 2H), 1,05–1,39 (м, 4H), 0,95–1,04 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 526 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 13
Соединение 13



[0266] К перемешиваемой смеси трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (250 мг, 0,578 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (3 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (120 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч в водороде. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3 × 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1S,2S,3S,6R,7R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-карбоксилата (200 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 435 [M+H]⁺.

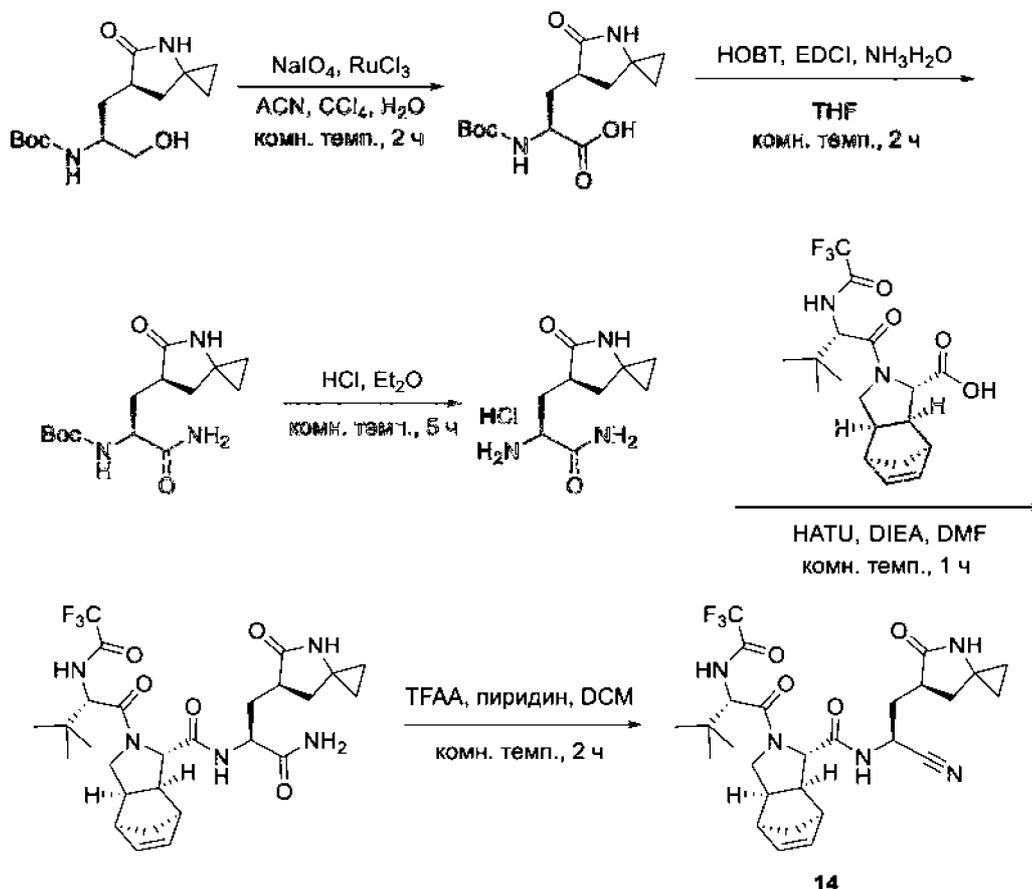
[0267] К перемешиваемой смеси трет-бутил (1S,2S,3S,6R,7R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-карбоксилата (200 мг, 0,460 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли хлороводород (6 мл, 2 М в Et₂O) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (180 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

[0268] К перемешиваемой смеси (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутановой кислоты (124 мг, 0,550 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (209 мг, 0,550 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (355 мг, 2,74 ммоль, 6,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. и добавляли (2S)-2-[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (170 мг, 0,458 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на

силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 15) с получением (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (135 мг, 54%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 553 [M+H]⁺.

[0269] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пент-4-иноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (135 мг, 0,244 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (102 мг, 0,488 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин (67,5 мг, 0,854 ммоль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5) с получением (1S,2S,3S,6R,7R)-N-[[[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пент-4-иноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-карбоксамид (18,8 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 536 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 14
Соединение 14



[0270] К раствору трет-бутил ((S)-1-гидрокси-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (400 мг, 1,41 ммоль, 1,0 экв.) в CCl_4 (6 мл) и ацетонитриле (6 мл) добавляли периодат натрия (1,52 г, 7,13 ммоль, 5,07 экв., в 9 мл воды) и трихлоррутений (35,0 мг, 0,169 ммоль, 0,12 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH_3CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((R)-5-оксо-4-

азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропановой кислоты (240 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 299 $[M+H]^+$.

[0271] К раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропановой кислоты (130 мг, 0,436 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) добавляли 1-гидроксibenзотриазол (177 мг, 1,31 ммоль, 3,0 экв.) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида гидрохлорид (184 мг, 0,959 ммоль, 2,2 экв.), перемешивали при 0 °С. После перемешивания в течение 1 ч добавляли гидроксид аммония (2,6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (80 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,11–7,6 (м, 1H), 6,47–6,51 (м, 1H), 6,03 (уш., 1H), 5,85 (м, 1H), 4,36–4,42 (м, 1H), 2,78–2,85 (м, 1H), 2,26–2,34 (м, 1H), 2,13–2,21 (м, 1H), 1,89–2,04 (м, 2H), 1,43–1,51 (м, 9H), 0,77–0,98 (м, 2H), 0,67–0,75 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 298 $[M+H]^+$.

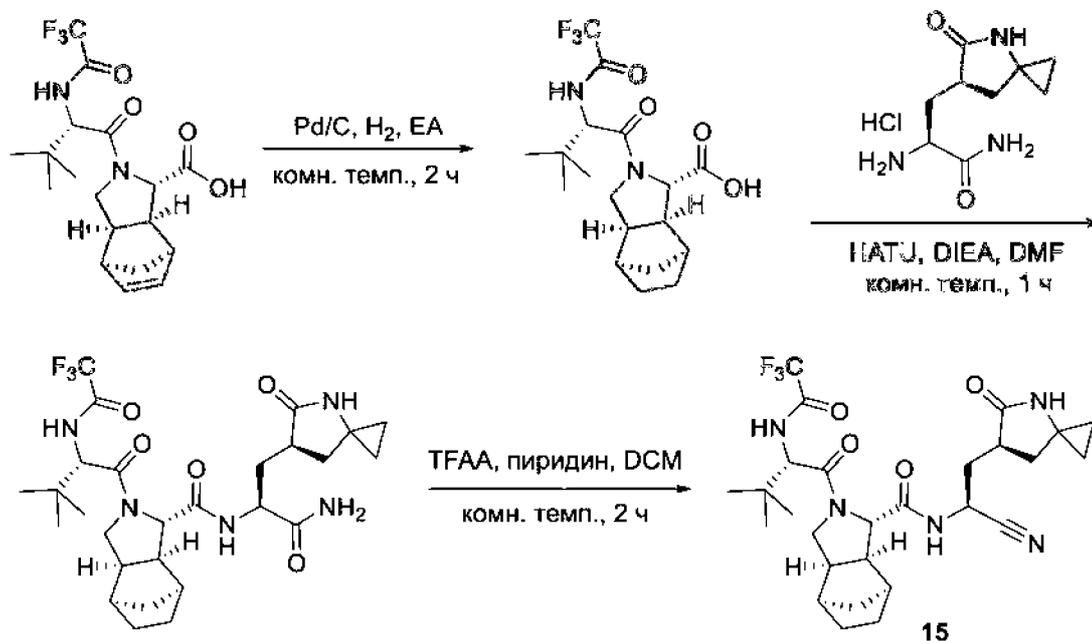
[0272] Смесь трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (80,0 мг, 0,269 ммоль, 1,0 экв.) и хлороводорода (3 мл, 2 M в диэтиловом эфире) перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропанамида гидрохлорида (60 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 198 $[M+H]^+$.

[0273] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (110 мг, 0,283 ммоль, 1,1 экв.) в диметилформамиде (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (117 мг, 0,308 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (199 мг, 1,54 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин добавляли (S)-2-амино-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропанамида гидрохлорид (60,0 мг, 0,257 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию

концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (65 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568 [M+H]⁺.

[0274] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2,4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (60,0 мг, 0,106 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (41,8 мг, 0,530 ммоль, 5,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (51,1 мг, 0,244 ммоль, 2,3 экв.). Смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 5,63;) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (27,5 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,75–8,81 (м, 1H), 8,67–8,69 (м, 1H), 7,50–7,57 (м, 1H), 5,93–6,16 (м, 2H), 4,84–4,89 (м, 1H), 4,44–4,64 (м, 1H), 3,98–4,12 (м, 1H), 3,58–3,66 (м, 1H), 3,37–3,47 (м, 1H), 3,07–3,17 (м, 1H), 2,79–2,93 (м, 2H), 2,63–2,73 (м, 1H), 2,54–2,63 (м, 1H), 2,12–2,29 (м, 1H), 1,74–1,99 (м, 3H), 1,32–1,42 (м, 2H), 0,88–0,94 (м, 9H), 0,71–0,77 (м, 1H), 0,48–0,62 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 15
Соединение 15



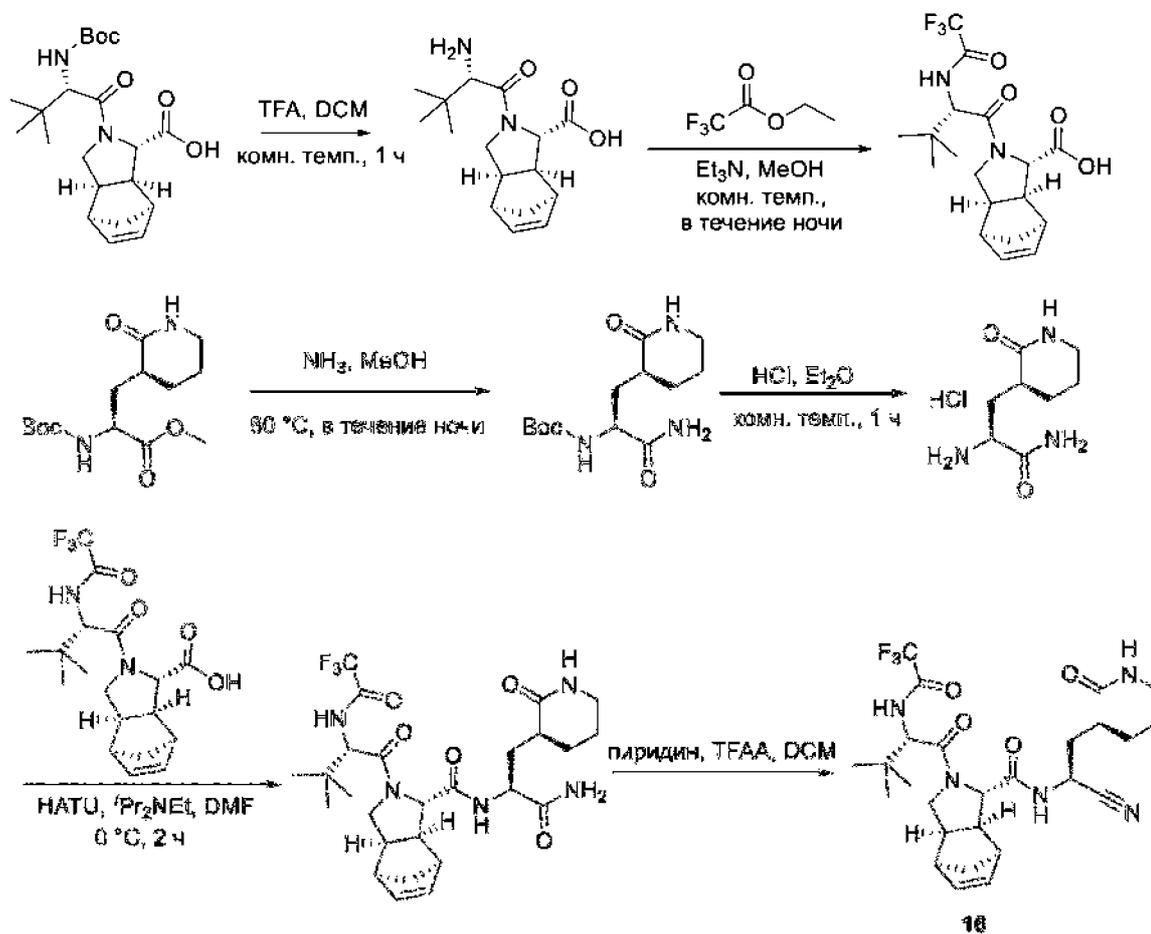
[0275] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (500 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (10 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (120 мг). Смесь перемешивали в течение ночи при комнат. темп. в водороде. Смесь фильтровали через слой целита и затем промывали этилацетатом (150 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (460 мг, неочищенная) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 391 [M+H]⁺.

[0276] К смеси (1S,3aR,4R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (184 мг, 0,471 ммоль, 1,1 экв.) в диметилформамиде (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (195 мг, 0,514 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (332 мг, 2,57 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин добавляли (S)-2-амино-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропанамида гидрохлорид (100 мг, 0,428 ммоль, 1,0 экв.).

Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (140 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 570 [M+H]⁺.

[0277] К смеси (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (140 мг, 0,246 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (77,8 мг, 0,984 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (92,9 мг, 0,443 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (65%–72%) с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((R)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (47,6 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,94–8,98 (м, 1H), 8,57–8,75 (м, 1H), 7,51–7,59 (м, 1H), 4,83–4,90 (м, 1H), 4,56–4,68 (м, 1H), 4,46–4,48 (м, 1H), 3,70–3,79 (м, 1H), 3,57–3,65 (м, 1H), 2,49–2,68 (м, 2H), 2,31–2,42 (м, 2H), 2,12–2,22 (м, 2H), 1,89–2,01 (м, 2H), 1,79–1,86 (м, 1H), 1,35–1,49 (м, 2H), 1,19–1,32 (м, 3H), 1,06–1,14 (м, 1H), 0,93–0,97 (м, 9H), 0,72–0,75 (м, 1H), 0,49–0,62 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 552 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 16
Соединение 16



[0278] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 5,09 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (1,40 г, неочищенная) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 293 $[M+H]^+$.

[0279] К перемешиваемой смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (1,49 г, 5,09 ммоль, 1,0 экв.) и MeOH (10 мл) добавляли триэтиламин (6,19 г, 61,1 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетат (4,34 г, 30,5 ммоль, 6,0 экв.). Смесь

перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пропаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноиндол-1-карбоновой кислоты (1,17 г, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 389 [M+H]⁺.

[0280] Смесь метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропаноат (1,0 г, 3,32 ммоль, 1,0 экв.) в аммиаке (20 мл, 7 М в MeOH) перемешивали в течение ночи при 80 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (1,01 г, неочищенный) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,36–7,65 (м, 1H), 7,14–7,35 (м, 1H), 6,44–7,12 (м, 2H), 3,74–4,22 (м, 1H), 2,91–3,30 (м, 2H), 1,99–2,40 (м, 2H), 1,45–1,94 (м, 4H), 0,94–1,44 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 286 [M+H]⁺.

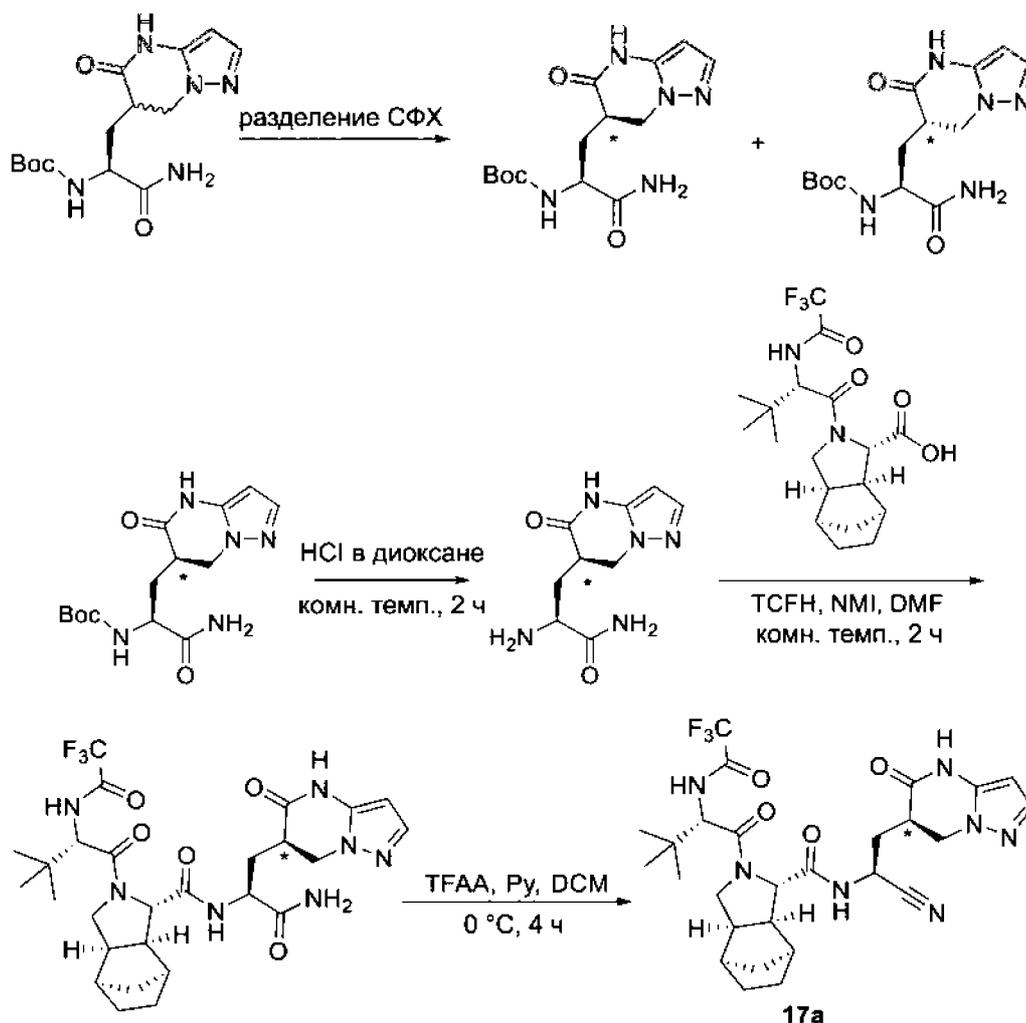
[0281] Смесь трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (120 мг, 0,421 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (3 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (80,0 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 186 [M+H]⁺.

[0282] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пропаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноиндол-1-карбоновой кислоты (162 мг, 0,420 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (191 мг, 0,504 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (325 мг, 2,52 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С, затем добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (93,0 мг, 0,420 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (6 : 94) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (160 мг, 68%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 556 [M+H]⁺.

[0283] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (160 мг, 0,288 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (91,1 мг, 1,15 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (120 мг, 0,576 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 55% В в течение 10 мин, 55% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,15) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (38,5 мг, 25%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,75–8,95 (м, 1H), 8,60–8,73 (м, 1H), 7,15–7,40 (м, 1H), 5,90–6,30 (м, 2H), 4,65–5,10 (м, 1H), 4,40–4,60 (м, 1H), 3,90–4,25 (м, 1H), 3,55–3,75 (м, 1H), 3,35–3,50 (м, 1H), 3,10–3,20 (м, 2H), 3,00–3,05 (м, 1H), 2,85–3,00 (м, 2H), 2,65–2,80 (м, 1H), 2,20–2,50 (м, 2H), 1,70–1,95 (м, 3H), 1,50–1,70 (м, 1H), 1,30–1,50 (м, 3H), 0,80–1,05 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 538 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 17
Соединения 17a и 17b



Хиральные центры, отмеченные знаком *, заданы ориентировочно.

[0284] Трет-бутил ((2S)-1-амино-1-оксо-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)карбамат (290 мг) очищали СФХ с использованием следующих условий градиента: колонка: OptiChiral-C9-5, 3 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: IPA (0,5% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 100 мл/мин; градиент: изократический 35% В; температура колонки (°C): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 3,3; время удерж. 2 (мин): 5,85; растворитель образца: MeOH----препаративный; объем введенной пробы: 4,8 мл; в результате очистки получали трет-бутил ((2S)-1-амино-1-оксо-3-(5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)пропан-2-

ил)карбамат (210 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета, которое очищали СФХ с использованием следующих условий градиента: колонка: Lux 5 мкм Cellulose-4, 3 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: СО₂, подвижная фаза В: IPA (0,5% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 100 мл/мин; градиент: изократический 40% В; температура колонки (°С): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 2,87; время удерж. 2 (мин): 4,33; растворитель образца: MeOH-препаративный; объем введенной пробы: 4,8 мл; количество прогонов: 4. В результате очистки получали смесь трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((R*)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (80 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (с, 1H), 7,29–7,32 (м, 2H), 6,96–7,06 (м, 2H), 5,59–5,60 (м, 1H), 4,31–4,37 (м, 1H), 3,95–4,03 (м, 2H), 2,69–2,80 (м, 1H), 2,09–2,19 (м, 1H), 1,69–1,77 (м, 1H), 1,24–1,37 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 324 [M+H]⁺.

[0285] И трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (90 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (с, 1H), 7,29–7,33 (м, 2H), 6,95–7,06 (м, 2H), 5,58–5,59 (м, 1H), 4,40–4,44 (м, 1H), 3,93–4,07 (м, 2H), 2,75–2,81 (м, 1H), 2,21–2,25 (м, 1H), 1,51–1,61 (м, 1H), 1,20–1,24 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 324 [M+H]⁺.

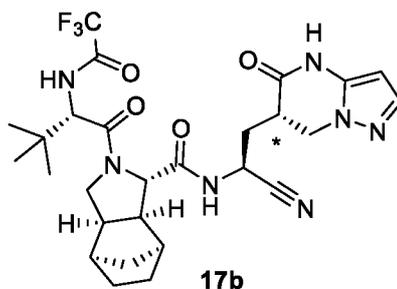
[0286] Раствор трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((R*)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (70 мг, 0,216 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (2 мл, 4 М в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((R)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропанамида (40 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 224 [M+H]⁺.

[0287] К раствору (S)-2-амино-3-((R*)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропанамида (40 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли (1S,3aR,4R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновую кислоту (77 мг, 0,2 ммоль, 1,1 экв.), N,N,N,N-тетраметилхлорформамина гексафторфосфат (66 мг, 0,24 ммоль, 1,3 экв.) и NMI (74 мг, 0,9 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью вода :

MeCN (3 : 1) с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((R)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (50 мг, 42%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 596 [M+H]⁺.

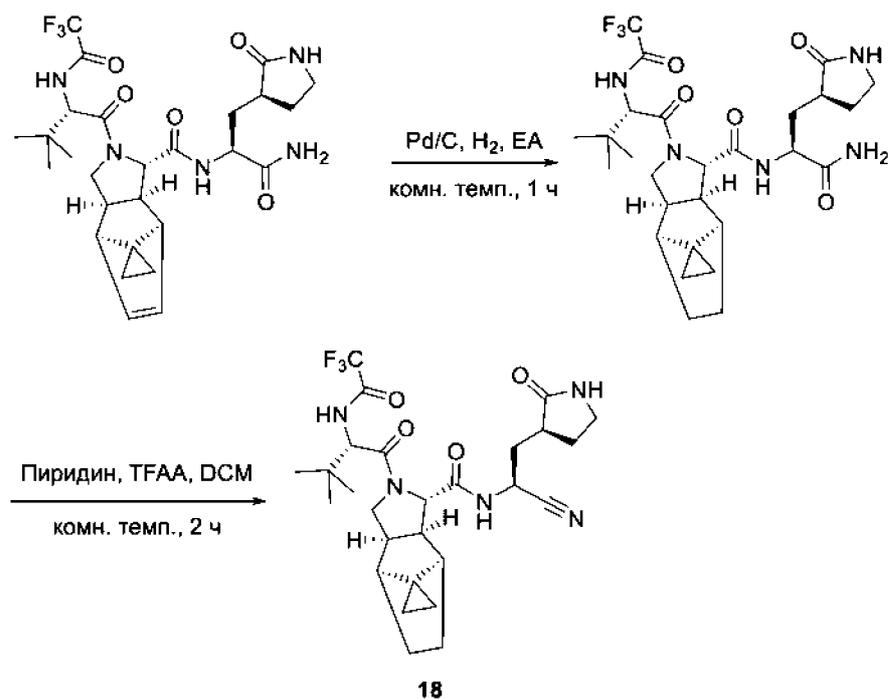
[0288] К раствору (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((R*)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (50 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFAA (35 мг, 0,17 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин (23 мг, 0,29 ммоль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 37% В до 52% В в течение 7 мин, 52% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,23) с получением

(1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((R*)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (5,1 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 10,66 (уш., 1H), 8,39–9,09 (м, 2H), 7,24–7,26 (м, 1H), 5,56–5,57 (м, 1H), 4,93–5,10 (м, 1H), 4,61–4,71 (м, 1H), 4,32–4,59 (м, 2H), 3,98–4,06 (м, 1H), 3,78–3,82 (м, 1H), 3,58–3,64 (м, 1H), 2,81–2,92 (м, 1H), 2,58–2,69 (м, 1H), 2,41–2,48 (м, 2H), 2,32–2,36 (м, 1H), 2,21–2,23 (м, 1H), 1,92–2,02 (м, 1H), 1,41–1,55 (м, 2H), 1,18–1,32 (м, 3H), 1,08–1,14 (м, 1H), 0,82–0,95 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 578 [M+H]⁺.



[0289] Соединение 17b получали аналогично описанному применительно к 17a с использованием трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S*)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата вместо трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((R*)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)пропан-2-ил)карбамата. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 10,61 (уш., 1H), 8,81–8,95 (м, 1H), 8,67–8,69 (м, 1H), 7,24–7,26 (м, 1H), 5,56–5,58 (м, 1H), 5,09–5,11 (м, 1H), 4,62–4,73 (м, 1H), 4,31–4,52 (м, 2H), 3,91–4,05 (м, 1H), 3,71–3,83 (м, 1H), 3,53–3,66 (м, 1H), 2,81–2,96 (м, 1H), 2,62–2,69 (м, 1H), 2,44–2,51 (м, 2H), 2,32–2,37 (м, 1H), 2,18–2,26 (м, 1H), 1,84–2,05 (м, 1H), 1,38–1,56 (м, 2H), 1,19–1,36 (м, 3H), 1,04–1,17 (м, 1H), 0,82–1,11 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 578 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 18
Соединение 18

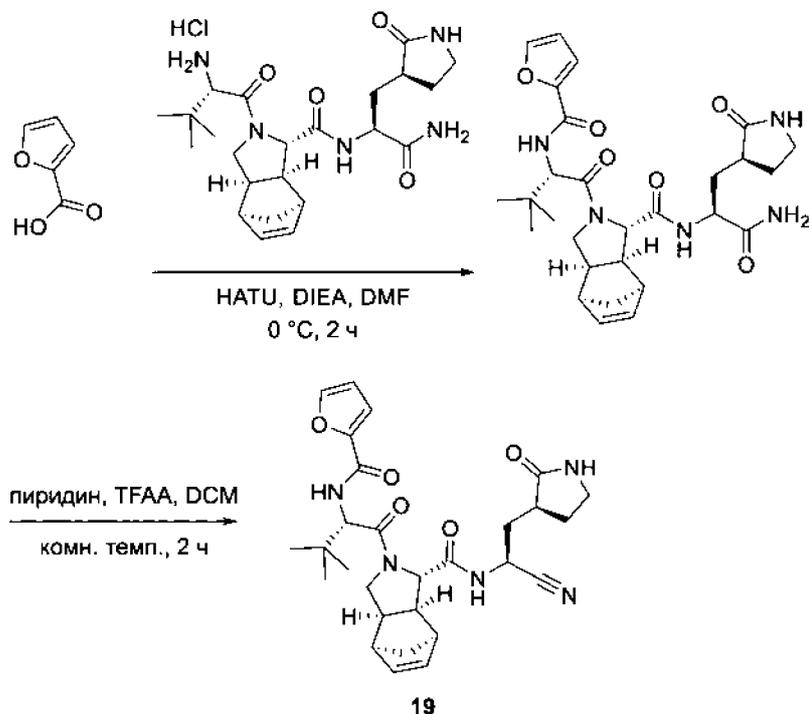


[0290] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан]-8'-ен-3'-илформамида]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (250 мг, 0,440 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (4 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (100 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в

водороде. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан]-3'-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (235 мг, 91%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 570 [M+H]⁺.

[0291] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан]-3'-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (230 мг, 0,404 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (111 мг, 1,41 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (152 мг, 0,727 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kinetex EVO C18, 21,2 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 63% В в течение 10 мин, 63% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 7,45) с получением (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан]-3'-карбоксамида (44,3 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,91–9,01 (м, 1H), 8,65–8,83 (м, 1H), 7,38–7,53 (м, 1H), 4,81–4,98 (м, 1H), 4,60–4,75 (м, 1H), 4,50–4,58 (м, 1H), 3,79–3,88 (м, 1H), 3,63–3,78 (м, 1H), 3,09–3,23 (м, 2H), 2,72–2,95 (м, 1H), 2,60–2,68 (м, 1H), 2,30–2,41 (м, 1H), 2,09–2,29 (м, 2H), 1,62–1,86 (м, 2H), 1,57–1,61 (м, 1H), 1,31–1,56 (м, 4H), 1,12–1,30 (м, 1H), 0,89–1,09 (м, 9H), 0,50–0,60 (м, 2H), 0,36–0,49 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 552 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 19
Соединение 19

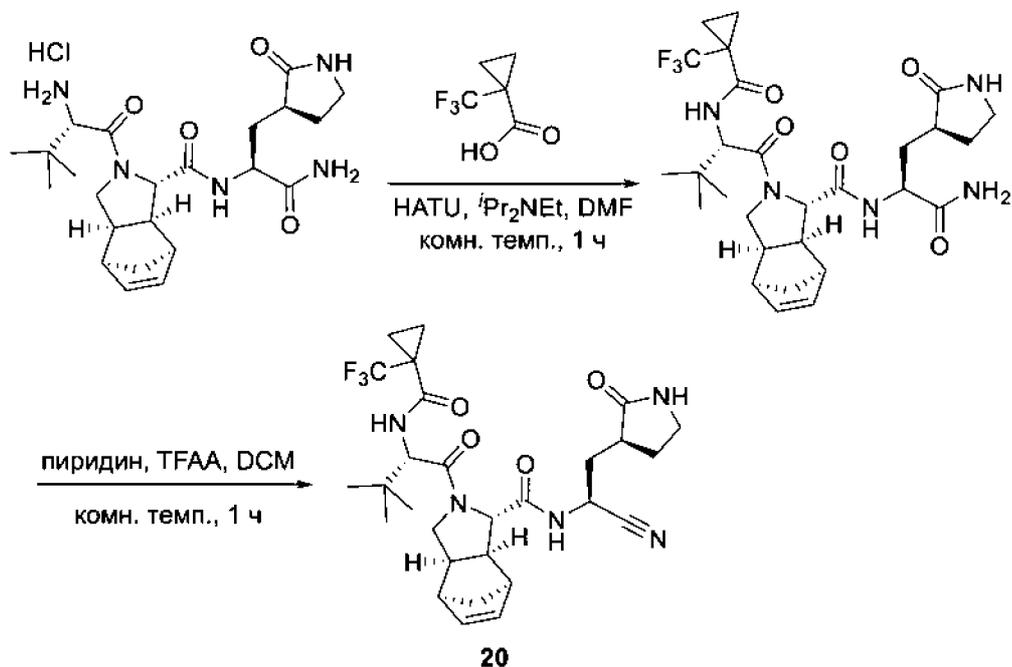


[0292] К смеси фуран-2-карбоновой кислоты (30,9 мг, 0,276 ммоль, 1,0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (125 мг, 0,331 ммоль, 1,2 экв.) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (213 мг, 1,65 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °C, затем добавляли (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-*N*-((*S*)-1-амино-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-1*H*-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорид (133 мг, 0,276 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (7 : 93) с получением (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-*N*-((*S*)-1-амино-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-2-(фуран-2-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-1*H*-4,7-метаноизоиндол-

1-карбоксамид (120 мг, 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 540 $[M+H]^+$.

[0293] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(фуран-2-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (120 мг, 0,222 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли пиридин (123 мг, 1,55 ммоль, 7,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (140 мг, 0,666 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В в течение 7 мин, 65% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-2-(фуран-2-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (17,4 мг, 15%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 522 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 20
Соединение 20

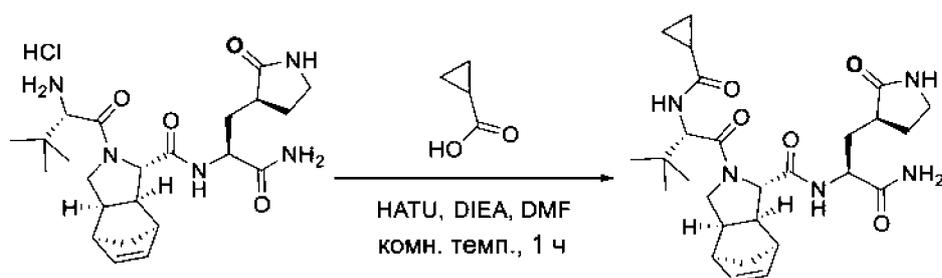


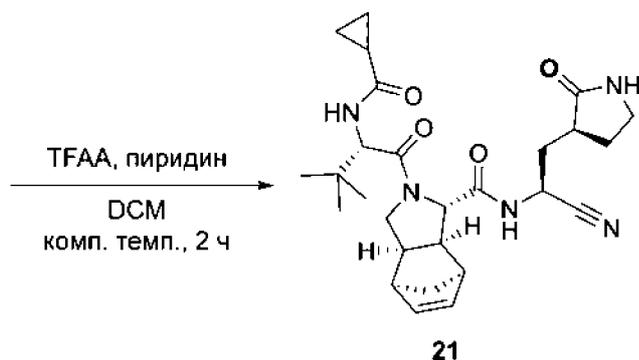
[0294] К смеси 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (43,0 мг, 0,274 ммоль, 1,0 экв.) и *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (125 мг, 0,329 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (212 мг, 1,64 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2*S*)-2-{[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-[(2*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (132 мг, 0,274 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-3-{[(1*S*)-1-карбамоил-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамида (130 мг, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 582 [M+H]⁺.

[0295] К смеси *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-3-{[(1*S*)-1-карбамоил-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамида (130 мг,

0,224 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (71,0 мг, 0,896 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (85,0 мг, 0,403 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 53% В в течение 10 мин, 53% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 7,47 мин) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-[[1-(трифторметил)циклопропил]формамидо}бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (55,9 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,60–8,80 (м, 1H), 7,35–7,55 (м, 1H), 6,58–7,00 (м, 1H), 5,98–6,20 (м, 2H), 4,70–4,98 (м, 1H), 4,46–4,55 (м, 1H), 4,00–4,15 (м, 1H), 3,55–3,65 (м, 1H), 3,35–3,54 (м, 1H), 3,10–3,25 (м, 2H), 3,00–3,09 (м, 1H), 2,80–2,98 (м, 2H), 2,68–2,79 (м, 1H), 2,30–2,42 (м, 1H), 2,08–2,28 (м, 2H), 1,62–1,89 (м, 2H), 1,30–1,48 (м, 3H), 1,10–1,29 (м, 3H), 0,83–0,98 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 564 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 21
Соединение 21



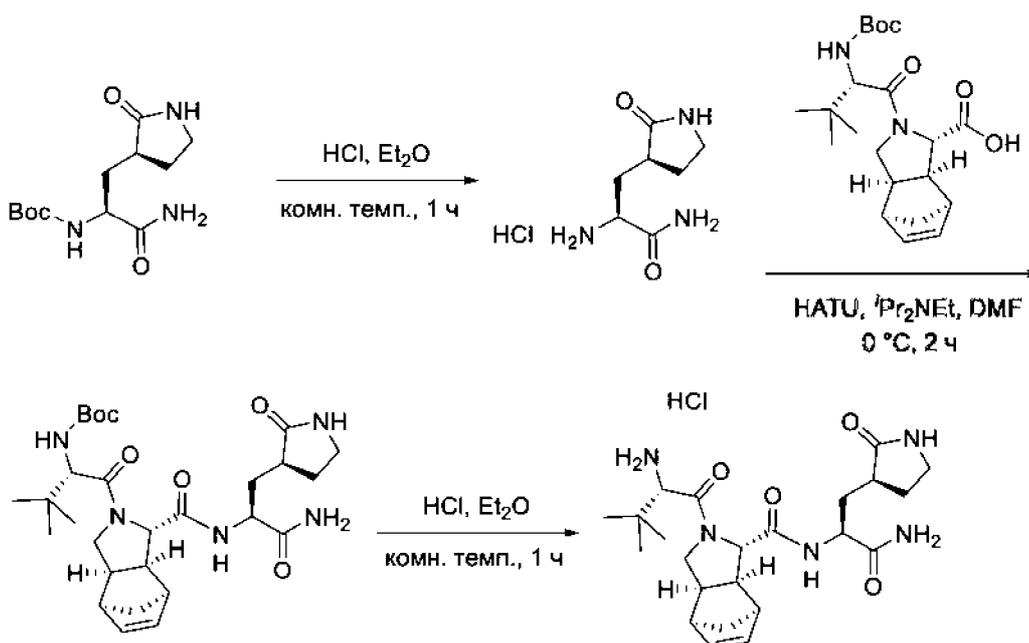


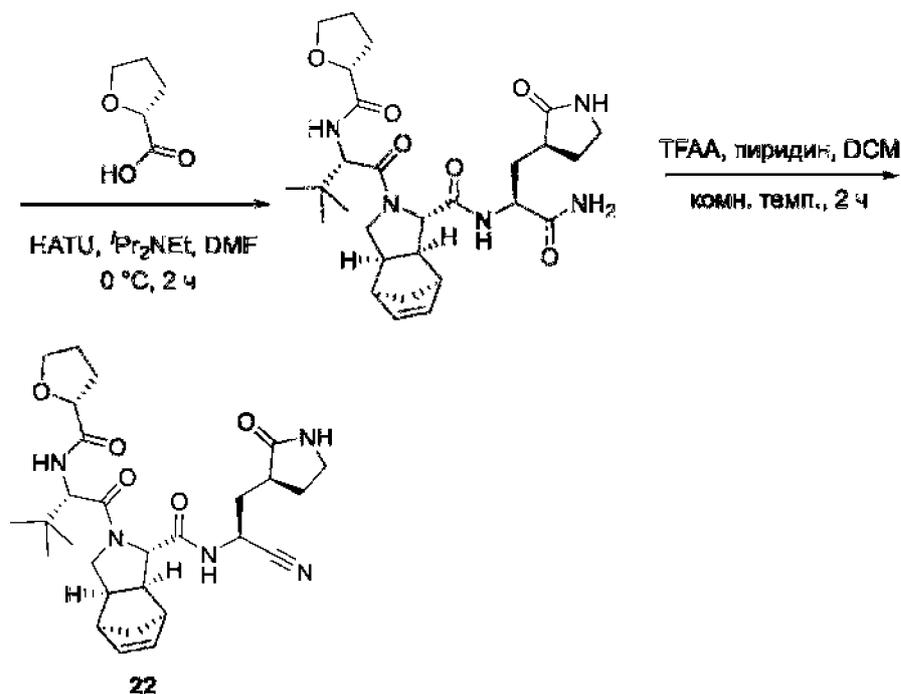
[0296] К перемешиваемой смеси циклопропанкарбоновой кислоты (27,5 мг, 0,319 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (132 мг, 0,348 ммоль, 1,2 экв.) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (225 мг, 1,74 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Добавляли (2*S*)-2-{[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-[(2*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (140 мг, 0,290 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-3-{[(1*S*)-1-карбамоил-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]циклопропанкарбоксамид (100 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 514 [M+H]⁺.

[0297] К перемешиваемой смеси *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-3-{[(1*S*)-1-карбамоил-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]циклопропанкарбоксамид (100 мг, 0,195 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (81,7 мг, 0,390 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин (53,9 мг, 0,682 ммоль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм,

5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 32% В до 62% В в течение 7 мин, 62% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-2-(циклопропилформамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамида (16,5 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,55–8,80 (м, 1H), 7,70–7,85 (м, 1H), 7,30–7,55 (м, 1H), 5,91–6,20 (м, 2H), 4,81–4,98 (м, 1H), 4,40–4,52 (м, 1H), 3,91–4,10 (м, 1H), 3,42–3,62 (м, 2H), 3,08–3,20 (м, 2H), 2,97–3,02 (м, 1H), 2,81–2,95 (м, 2H), 2,63–2,73 (м, 1H), 2,26–2,41 (м, 1H), 2,05–2,22 (м, 2H), 1,60–1,86 (м, 3H), 1,29–1,41 (м, 2H), 0,78–0,96 (м, 9H), 0,66–0,74 (м, 1H), 0,53–0,66 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 496 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 22
Соединение 22





[0298] Смесь трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (1,04 г, 3,83 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (10 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида гидрохлорида (0,650 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 172 [M+H]⁺.

[0299] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (1,50 г, 3,82 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (1,74 г, 4,58 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,95 г, 30,5 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С. Добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида гидрохлорид (650 мг, 3,82 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM

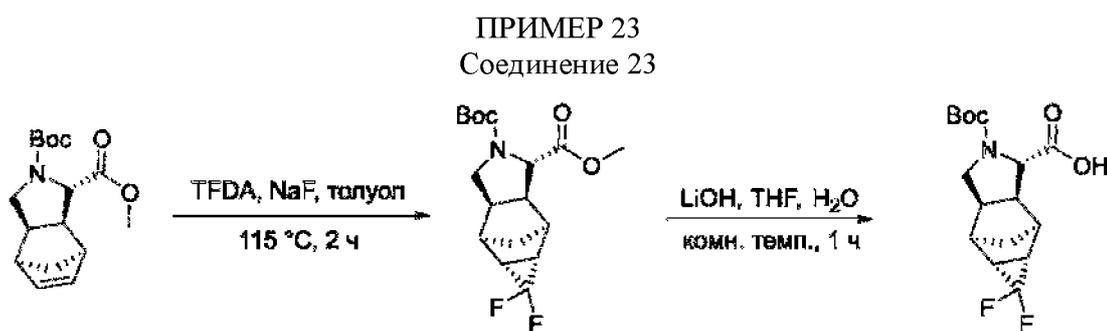
(7 : 93) с получением трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (1,46 г, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 546 [M+H]⁺.

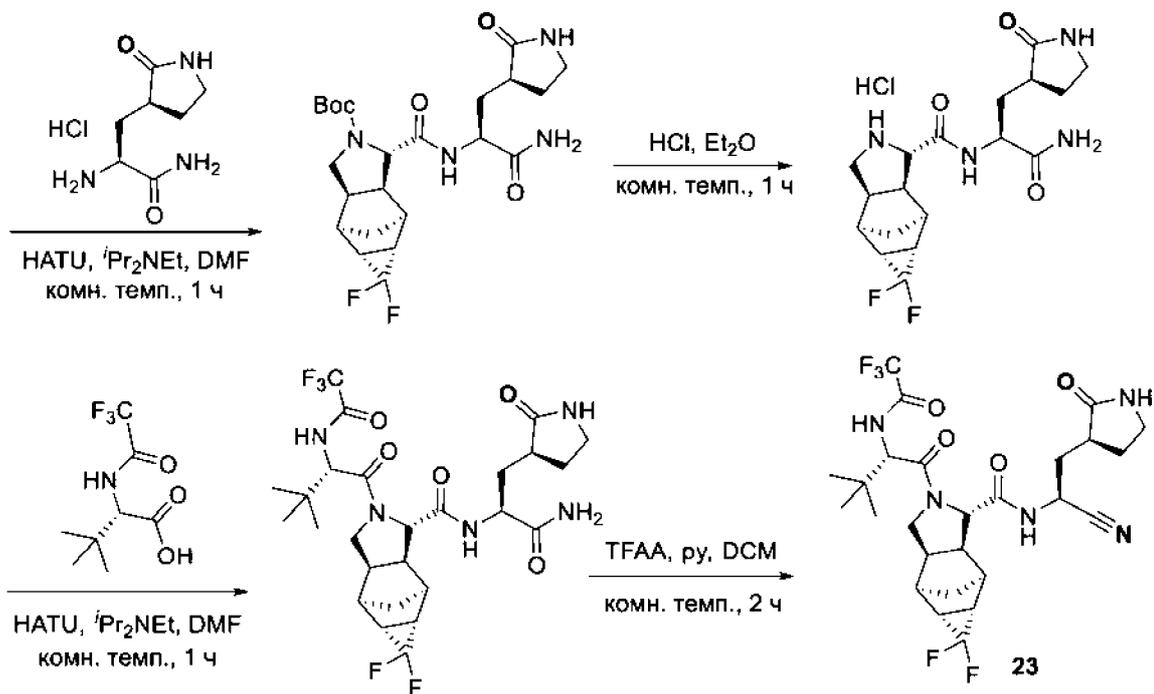
[0300] Смесь трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (150 мг, 0,275 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (2 мл, 2 M в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорида (133 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 446 [M+H]⁺.

[0301] К смеси (R)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (32,0 мг, 0,276 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диметилформамида (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (125 мг, 0,331 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (213 мг, 1,65 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °C. Добавляли (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорид (133 мг, 0,276 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-((R)-тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (80 мг, 54%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 544 [M+H]⁺.

[0302] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-((R)-тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (50,0 мг, 0,092 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (50,9 мг,

0,644 ммоль, 7,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (57,9 мг, 0,276 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 47% В в течение 10 мин, 47% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,97) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-((R)-тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (13,9 мг, 28%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,60–8,90 (м, 1H), 7,35–7,60 (м, 1H), 6,80–7,20 (м, 1H), 5,80–6,20 (м, 2H), 4,65–5,00 (м, 1H), 4,30–4,50 (м, 1H), 4,15–4,30 (м, 1H), 3,95–4,05 (м, 1H), 3,70–3,90 (м, 2H), 3,50–3,65 (м, 1H), 3,30–3,55 (м, 1H), 3,10–3,25 (м, 2H), 2,90–3,05 (м, 1H), 2,65–2,80 (м, 3H), 2,25–2,45 (м, 1H), 2,05–2,25 (м, 3H), 1,65–1,95 (м, 5H), 1,30–1,50 (м, 2H), 0,65–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 526 [M+H]⁺.





[0303] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (1 г, 3,40 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли фторид натрия (50,0 мг, 1,19 ммоль, 0,35 экв.). Триметилсилил 2,2-дифтор-2-сульфоацетат (4,27 г, 17,0 ммоль, 5,0 экв.) добавляли медленно в течение 2 ч при 115 °С в азоте. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл) > Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 4-трет-бутил 3-метил (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,4-дикарбоксилата (180 мг, 13%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 288 [M-56+H]⁺.

[0304] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,4-дикарбоксилата (180 мг, 0,524 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли гидроксид лития (37,6 мг, 1,57 ммоль, 3,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь подкисляли до pH = 4 соляной кислотой (2 M) и затем

экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3-карбоновой кислоты (150 мг, неочищенная) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 328 [M-H]⁻.

[0305] К перемешиваемой смеси (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3-карбоновой кислоты (150 мг, 0,455 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (207 мг, 0,546 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (353 мг, 2,73 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (104 мг, 0,501 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-4-карбоксилата (160 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 483 [M+H]⁺.

[0306] К перемешиваемой смеси трет-бутил (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-4-карбоксилата (160 мг, 0,332 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли хлороводород (5 мл, 2 М в Et₂O). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (140 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 383 [M+H]⁺.

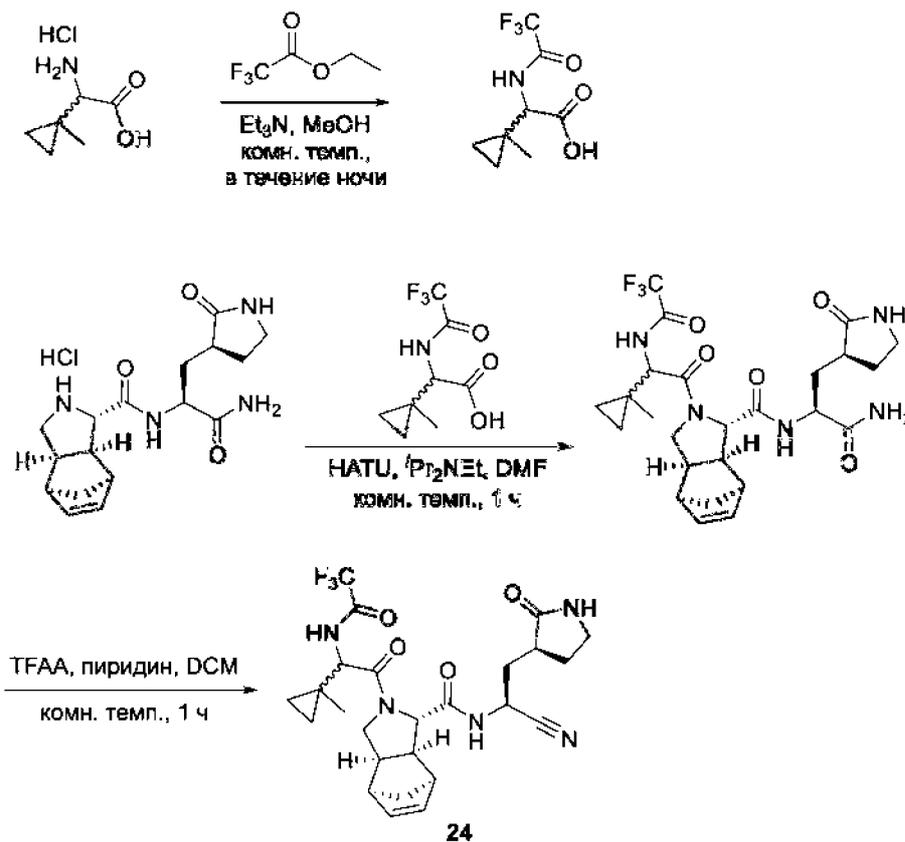
[0307] К перемешиваемой смеси (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутановой кислоты (83,5 мг, 0,367 ммоль, 1,1 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (152 мг, 0,401

ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (259 мг, 2,00 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Добавляли (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]]ундекан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид гидрохлорид (140 мг, 0,334 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]]ундекан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (140 мг, 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 592 [M+H]⁺.

[0308] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]]ундекан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (140 мг, 0,237 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (65,5 мг, 0,829 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (99,4 мг, 0,474 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 43% В до 73% В в течение 7 мин, 73% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5;) с получением (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9,9-дифтор-4-азатетрацикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]]ундекан-3-карбоксамид (30,5 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,91–9,20 (м, 1H), 8,55–8,87 (м, 1H), 7,35–7,55 (м, 1H), 4,81–4,96 (м, 1H), 4,55–4,73 (м, 2H), 3,91–4,10 (м, 1H),

3,58–3,74 (м, 1H), 3,08–3,20 (м, 2H), 2,73–2,82 (м, 2H), 2,62–2,72 (м, 1H), 2,50–2,60 (м, 1H), 2,26–2,38 (м, 1H), 2,07–2,20 (м, 2H), 1,62–1,87 (м, 3H), 1,45–1,57 (м, 1H), 1,26–1,37 (м, 1H), 1,09–1,23 (м, 1H), 0,84–1,03 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 574 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 24
Соединение 24



[0309] К смеси гидрохлорида амино(1-метилциклопропил)уксусной кислоты (300 мг, 1,81 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли триэтиламин (733 мг, 7,24 ммоль, 4,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетат (309 мг, 2,17 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (10 мл). pH доводили до 6 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1-метилциклопропил)(2,2,2-трифторацетамидо)уксусной кислоты (380 мг,

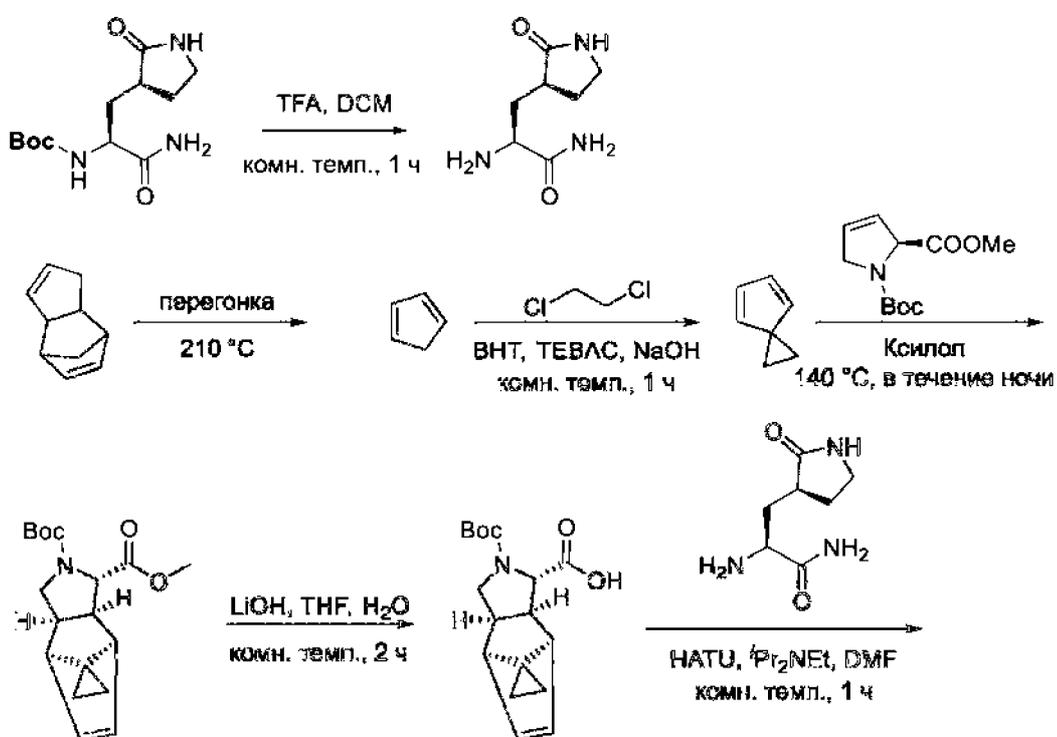
88%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,95 (уш., 1H), 9,76 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1,07 (с, 3H), 0,69–0,77 (м, 1H), 0,49–0,57 (м, 1H), 0,41–0,48 (м, 1H), 0,31–0,38 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

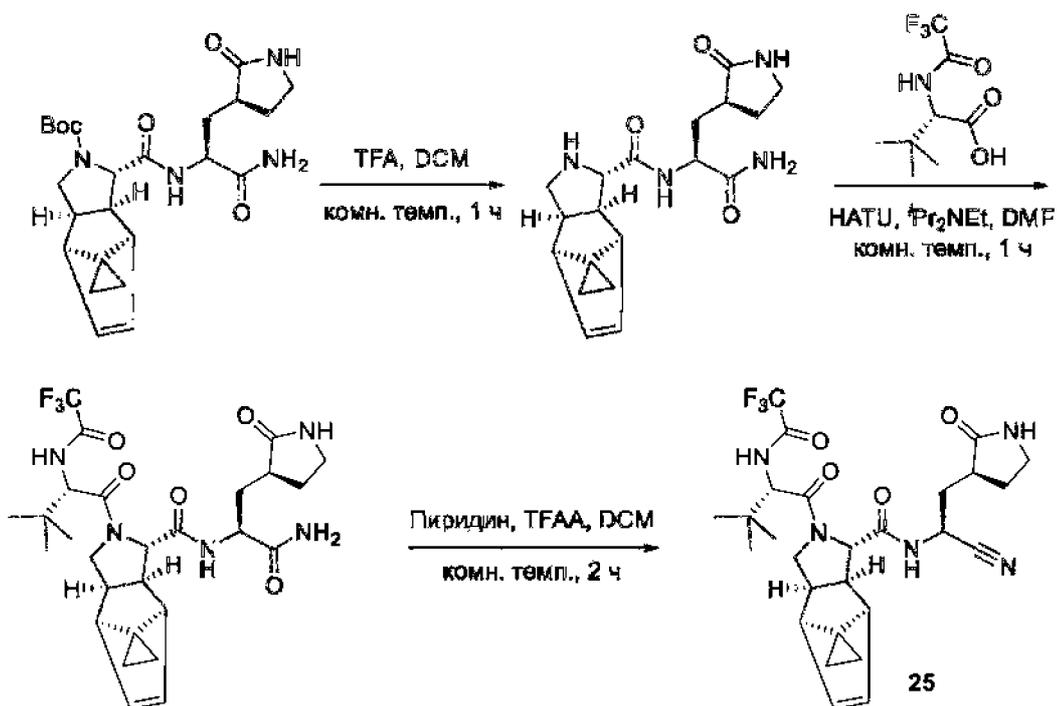
[0310] К смеси (1-метилциклопропил)(2,2,2-трифторацетиламино)уксусной кислоты (78,0 мг, 0,347 ммоль, 1,0 экв.) и *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурия гексафторфосфата (158 мг, 0,416 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (269 мг, 2,08 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамида]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (128 мг, 0,347 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH_3CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[2-(1-метилциклопропил)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)ацетил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамида}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (110 мг, 50%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0311] К смеси (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[2-(1-метилциклопропил)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)ацетил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамида}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (110 мг, 0,204 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (65,0 мг, 0,816 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (77,0 мг, 0,367 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 \times 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 \times 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 20 \times 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 38% В до 59% В в течение 10 мин, 59% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 7,47 мин) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-*N*-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[2-(1-метилциклопропил)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)ацетил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (22,1

мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °С, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,85–9,10 (м, 1H), 8,65–8,80 (м, 1H), 7,34–7,55 (м, 1H), 6,12–6,30 (м, 1H), 5,95–6,10 (м, 1H), 4,76–4,95 (м, 1H), 4,35–4,45 (м, 1H), 3,95–4,12 (м, 1H), 3,56–3,70 (м, 1H), 3,30–3,45 (м, 1H), 3,10–3,25 (м, 2H), 2,80–3,05 (м, 3H), 2,63–2,75 (м, 1H), 2,30–2,40 (м, 1H), 1,98–2,28 (м, 2H), 1,60–1,90 (м, 2H), 1,35–1,46 (м, 2H), 0,95–1,10 (м, 3H), 0,63–0,80 (м, 2H), 0,20–0,55 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 25
Соединение 25





[0312] Трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дека-3,8-диен (110 г, 832 ммоль, 1,0 экв.) перемешивали при 210 °С. Циклопентадиен дистиллировали при 37 °С–43 °С. Фракцию собирали с получением продукта (46 г, 83%) в виде бесцветной жидкости. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,60–6,69 (м, 2H), 4,43–6,56 (м, 2H), 3,04–3,05 (м, 2H).

[0313] К перемешиваемой смеси циклопентадиена (42,0 г, 635 ммоль, 1,0 экв.) и ионаля (0,130 г, 0,572 ммоль, 0,0009 экв.) в этилендихлориде (62,8 г, 635 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания в течение 20 мин добавляли гидроксид натрия (139 г, 3462 ммоль, 5,45 экв.) и бензилтриэтилазания хлорид (1,30 г, 5,72 ммоль, 0,009 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перемешивали при 130 °С. Spiро[2.4]гепта-4,6-диен дистиллировали при 60 °С~65 °С при 0,7 МПа. Требуемую фракцию собирали с получением Spiро[2.4]гепта-4,6-диена (10 г, 14%) в виде бесцветной жидкости. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,47–6,69 (м, 2H), 6,14–6,24 (м, 2H), 1,71–1,72 (м, 4H).

[0314] К перемешиваемой смеси 1-трет-бутил 2-метил (2R)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (6,00 г, 26,4 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (6 мл) добавляли спиро[2.4]гепта-4,6-диен (4,87 г, 52,8 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 д при 140 °С и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (30 : 70) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке С18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 4'-трет-бутил 3'-метил (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]{2,6}]{декан]-8'-ен-3',4'-дикарбоксилата (1,98 г, 23%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,03–6,36 (м, 2H), 3,70–3,89 (м, 1H), 3,55–3,69 (м, 3H), 3,22–3,37 (м, 1H), 2,70–3,10 (м, 3H), 2,33–2,42 (м, 1H), 2,22–2,29 (м, 1H), 1,08–1,53 (м, 9H), 0,22–0,48 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 220 [M+H-Вос]⁺.

[0315] К перемешиваемой смеси 4'-трет-бутил 3'-метил (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]{2,6}]{декан]-8'-ен-3',4'-дикарбоксилата (1,00 г, 3,13 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли гидроксид лития (300 мг, 12,5 ммоль, 4,0 экв., в воде 10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. рН доводили до 6 соляной кислотой (2 М). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-(трет-бутоксикарбонил)-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]{2,6}]{декан]-8'-ен-3'-карбоновой кислоты (917 мг, 89%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 250 [M+H-56]⁺.

[0316] К перемешиваемой смеси (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (500 мг, 2,92 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (1,33 г, 3,51 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,02 г, 23,4 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (500 мг, 2,92 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл),

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 11) с получением трет-бутил (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-3'-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-8'-ен-4'-карбоксилата (758 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 359 [M-H-Вос]⁺.

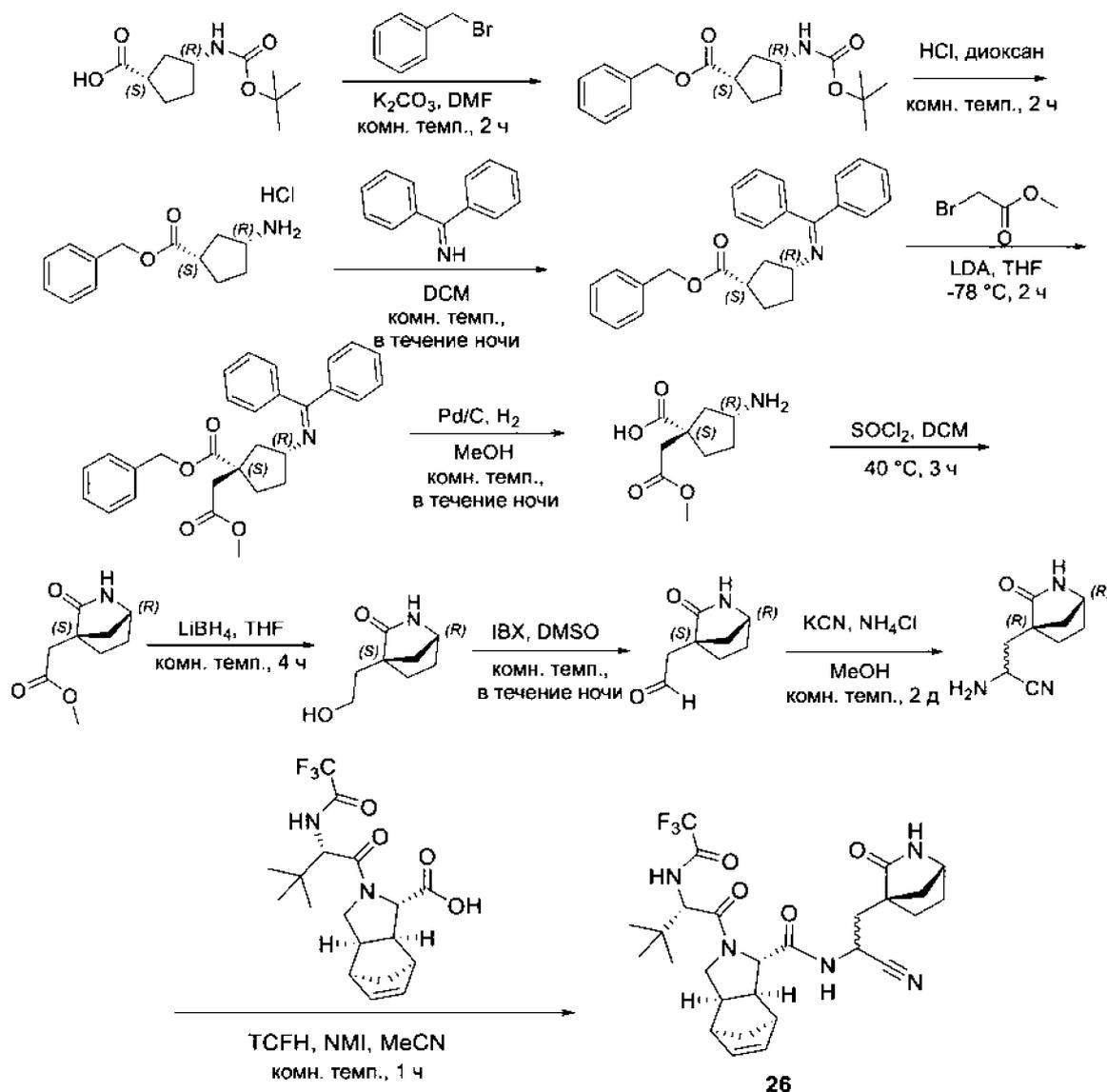
[0317] К перемешиваемой смеси трет-бутил (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-3'-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-8'-ен-4'-карбоксилата (750 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-8'-ен-3'-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (586 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 359 [M+H]⁺.

[0318] К перемешиваемой смеси (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутановой кислоты (371 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (746 мг, 1,96 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,69 г, 13,1 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-8'-ен-3'-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (586 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после этого неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 13) с получением (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-

трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-8'-ен-3'-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (667 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568 [M+H]⁺.

[0319] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-8'-ен-3'-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (150 мг, 0,264 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли пиридин (73,2 мг, 0,924 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (99,9 мг, 0,475 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после этого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 24% В до 46% В в течение 10 мин, от 46% В до 46% В в течение 11 мин, 46% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 10,45) с получением (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,10'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-8'-ен-3'-карбоксамида (43,4 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,75–9,00 (м, 1H), 8,60–8,74 (м, 1H), 7,32–7,59 (м, 1H), 6,00–6,30 (м, 2H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,45–4,70 (м, 1H), 4,00–4,29 (м, 1H), 3,60–3,98 (м, 1H), 3,36–3,53 (м, 1H), 3,10–3,30 (м, 2H), 2,75–3,02 (м, 2H), 2,40–2,48 (м, 1H), 2,25–2,39 (м, 2H), 2,00–2,24 (м, 2H), 1,60–1,90 (м, 2H), 0,83–1,05 (м, 9H), 0,30–0,45 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 26
Соединение 26



[0320] К смеси (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоновой кислоты (35,0 г, 109 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (31,7 г, 229 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (250 мл) добавляли бензилбромид (31,3 г, 183 ммоль, 1,2 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (3 × 100 мл). Фильтрат гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 500 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (25%–30%) с получением бензил (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоксилата (40,0 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 320 $[M+H]^+$.

[0321] К смеси бензил (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоксилата (40,0 г, 125 ммоль, 1,0 экв.) и 1,4-диоксана (200 мл) добавляли хлороводород (400 мл, 4 М в 1,4-диоксане) при комн. темп. Смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (1S,3R)-3-аминоциклопентан-1-карбоксилата гидрохлорида (25,1 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,26 (уш., 3H), 7,31–7,42 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 3,42–3,53 (м, 1H), 2,80–2,95 (м, 1H), 2,23–2,33 (м, 1H), 1,60–1,99 (м, 5H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 220 $[M+H]^+$.

[0322] К смеси бензил (1S,3R)-3-аминоциклопентан-1-карбоксилата гидрохлорида (25,1 г, 97,8 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (400 мл) добавляли дифенилметанимин (19,5 г, 108 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь фильтровали через слой целита и промывали DCM (3 \times 100 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением после этого неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (11%–13%) с получением бензил (1S,3R)-3-((дифенилметиленамино)циклопентан-1-карбоксилата (33,0 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 384 $[M+H]^+$.

[0323] К смеси бензил (1S,3R)-3-((дифенилметиленамино)циклопентан-1-карбоксилата (33,0 г, 86,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (400 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (56,1 мл, 112 ммоль, 1,3 экв., 2 М в THF) при -78 °С в азоте. После перемешивания в течение 1 ч при -78 °С добавляли метил 2-бромацетат (26,4 г, 172 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С. Смесь подогрели до 0 °С и перемешивали в течение 2 ч при 0 °С в азоте. Реакцию гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 \times 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 \times 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой

колонке с ЕА : РЕ (12%–15%) с получением бензил (1S,3R)-3-((дифенилметиленамино)-1-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопентан-1-карбоксилата (10,7 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 456 [M+H]⁺.

[0324] К смеси бензил (1S,3R)-3-((дифенилметиленамино)-1-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопентан-1-карбоксилата (10,7 г, 23,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (150 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (3,5 г). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в водороде и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (3 × 150 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-1-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (4,5 г, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): 202 [M+H]⁺.

[0325] К смеси (1S,3R)-3-амино-1-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (4,5 г, 22,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли тионилхлорид (4,26 г, 35,8 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали 3 ч при 40 °С. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (70%–85%) с получением метил 2-((1R,4S)-3-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)ацетата (400 мг, 9%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,99 (уш., 1H), 3,89–3,90 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,86–2,91 (м, 1H), 2,68–2,72 (м, 1H), 2,05–2,09 (м, 1H), 1,92–1,99 (м, 1H), 1,82–1,88 (м, 1H), 1,65–1,73 (м, 1H), 1,60–1,63 (м, 1H), 1,51–1,59 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 184 [M+H]⁺.

[0326] К смеси метил 2-((1R,4S)-3-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)ацетата (400 мг, 2,18 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли боргидрид лития (4,4 мл, 8,73 ммоль, 4,0 экв., 2 М в THF) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (6 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (2%–4%) с получением

(1R,4S)-4-(2-гидроксиэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-она (240 мг, 70%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,13 (уш., 1H), 3,92 (с, 1H), 3,75–3,86 (м, 2H), 3,11 (уш., 1H), 2,06–2,14 (м, 1H), 1,92–2,03 (м, 3H), 1,65–1,77 (м, 3H), 1,41–1,44 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 156 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

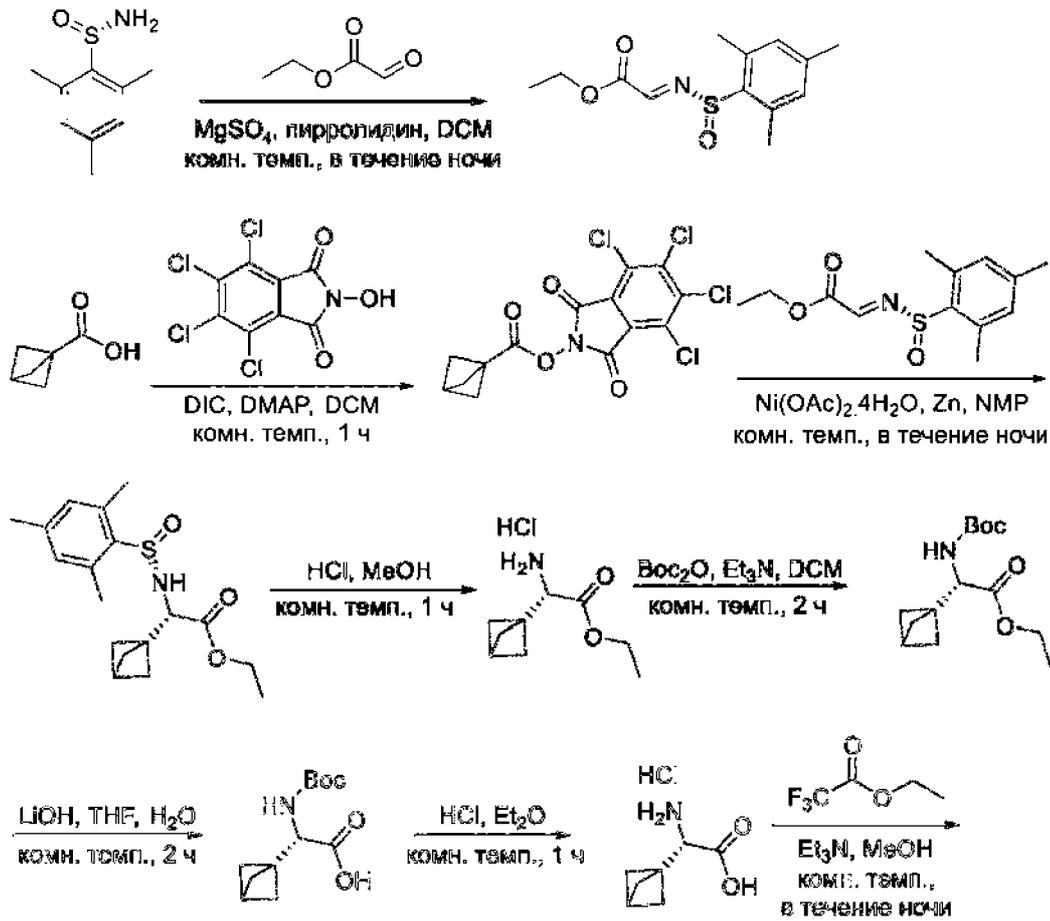
[0327] К смеси (1R,4S)-4-(2-гидроксиэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-она (120 мг, 0,773 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (650 мг, 2,31 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (5 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((1R,4S)-3-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)ацетальдегида (80,0 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

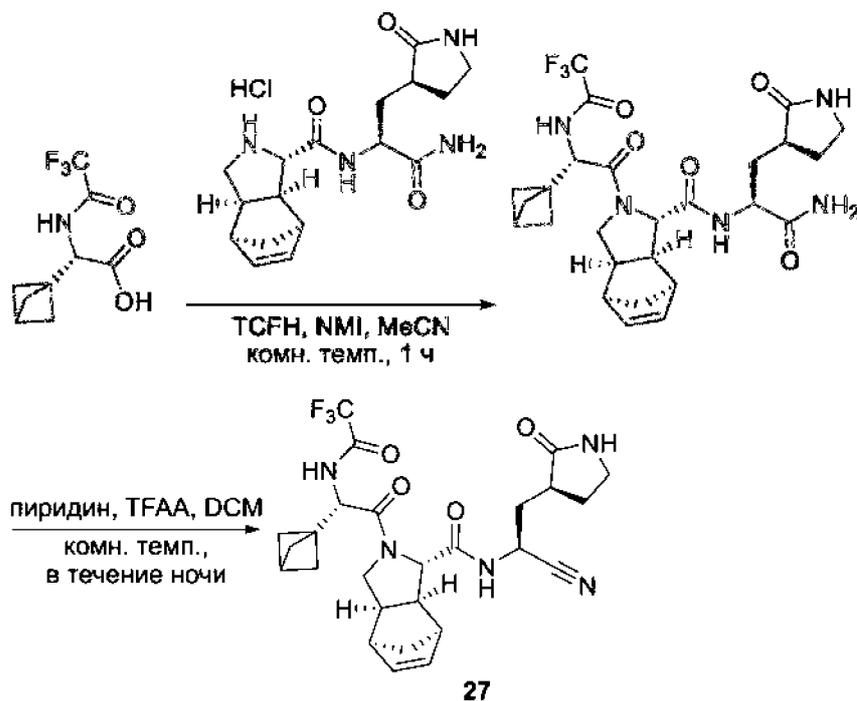
[0328] К раствору 2-((1R,4S)-3-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)ацетальдегида (80,0 мг, 0,522 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3OH (2 мл) добавляли хлорид аммония (83,8 мг, 1,57 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания 2 ч при комн. темп. добавляли цианид калия (44,1 мг, 0,679 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 д при комн. темп. Смесь фильтровали через слой целита и промывали CH_3OH (3 × 20 мл) и DCM (3 × 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-амино-3-((1R,4R)-3-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)пропаннитрила (80,0 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0329] К смеси 2-амино-3-((1R,4R)-3-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)пропаннитрила (80,0 мг, 0,446 ммоль, 1,0 экв.), (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (191 мг, 0,491 ммоль, 1,1 экв.) и N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (150 мг, 0,535 ммоль, 1,2 экв.) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 1-метил-1H-имидазол (367 мг, 4,46 ммоль, 10,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (78%–85%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 55% В в течение 10 мин, 55% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 8,48;) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(1-циано-2-((1R,4S)-3-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксоамида (17,4 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 8,53–8,94 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 5,93–6,16 (м, 2H), 4,71–4,88 (м, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,99–4,15 (м, 1H), 3,66–3,77 (м, 1H), 3,56–3,67 (м, 1H), 3,40–3,44 (м, 1H), 2,97–3,02 (м, 1H), 2,78–2,95 (м, 2H), 2,63–2,75 (м, 1H), 2,05–2,29 (м, 2H), 1,60–1,85 (м, 3H), 1,21–1,51 (м, 5H), 0,85–0,96 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 27
Соединение 27





[0330] К смеси (S)-2,4,6-триметилбензолсульфинамида (400 мг, 2,18 ммоль, 1,0 экв.) и сульфата магния (1,31 г, 10,9 ммоль, 5,0 экв.) в DCM (12 мл) добавляли пирролидин (16,0 мг, 0,218 ммоль, 0,1 экв.) и этилглиоксилат (1,34 г, 6,55 ммоль, 3,0 экв., 50% в толуоле). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-{[(S)-2,4,6-триметилбензолсульфинил]имино}ацетата (584 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 268 $[M+H]^+$.

[0331] К смеси бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (300 мг, 2,68 ммоль, 1,0 экв.), 4,5,6,7-тетрахлор-2-гидроксиизоиндол-1,3-диона (805 мг, 2,68 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амина (33,0 мг, 0,268 ммоль, 0,1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (371 мг, 2,94 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (15 : 85) с получением 4,5,6,7-тетрахлор-1,3-диоксиизоиндол-2-ил бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (540 мг, 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 2,60 (с, 1H), 2,30 (м, 6H).

[0332] К смеси 4,5,6,7-тетрахлор-1,3-диоксиизоиндол-2-ил бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (540 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.), этил 2-{[(S)-2,4,6-триметилбензолсульфинил]имино}ацетата (585 мг, 2,19 ммоль, 1,6 экв.) и никеля (II)

ацетата тетрагидрата (85,0 мг, 0,342 ммоль, 0,25 экв.) в 1-метил-2-пирролидиноне (10 мл) добавляли цинк (268 мг, 4,10 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в азоте. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ТСХ (подвижная фаза: EtOAc : PE = 1 : 5; R_f = 0,5; детектирование: УФ) с получением этил (2S)-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-{[(S)-2,4,6-триметилбензолсульфинил]амино}ацетата (200 мг, 35%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 336 [M+H]⁺.

[0333] К смеси этил (2S)-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-{[(S)-2,4,6-триметилбензолсульфинил]амино}ацетата (200 мг, 0,596 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли хлороводород (0,60 мл, 2,38 ммоль, 4,0 экв., 4 М в EtOH). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением этил (2S)-2-амино-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетата гидрохлорида (120 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 170 [M+H]⁺.

[0334] К смеси этил (2S)-2-амино-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}ацетата гидрохлорида (120 мг, 0,583 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли триэтиламин (295 мг, 2,91 ммоль, 5,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (153 мг, 0,700 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM. Остаток очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением этил (2S)-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]ацетата (120 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 214 [M-56+H]⁺.

[0335] К смеси этил (2S)-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]ацетата (120 мг, 0,446 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF (1,5 мл) : вода (1,5 мл) добавляли гидроксид лития (54,0 мг, 2,23 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. pH доводили до 6 соляной кислотой (1 М). Смесь

экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 3 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил[(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты (100 мг, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 186 [M-56+H]⁺.

[0336] Смесь (S)-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил[(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты (100 мг, 0,414 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (2 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида (S)-амино(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты (73 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 142 [M+H]⁺.

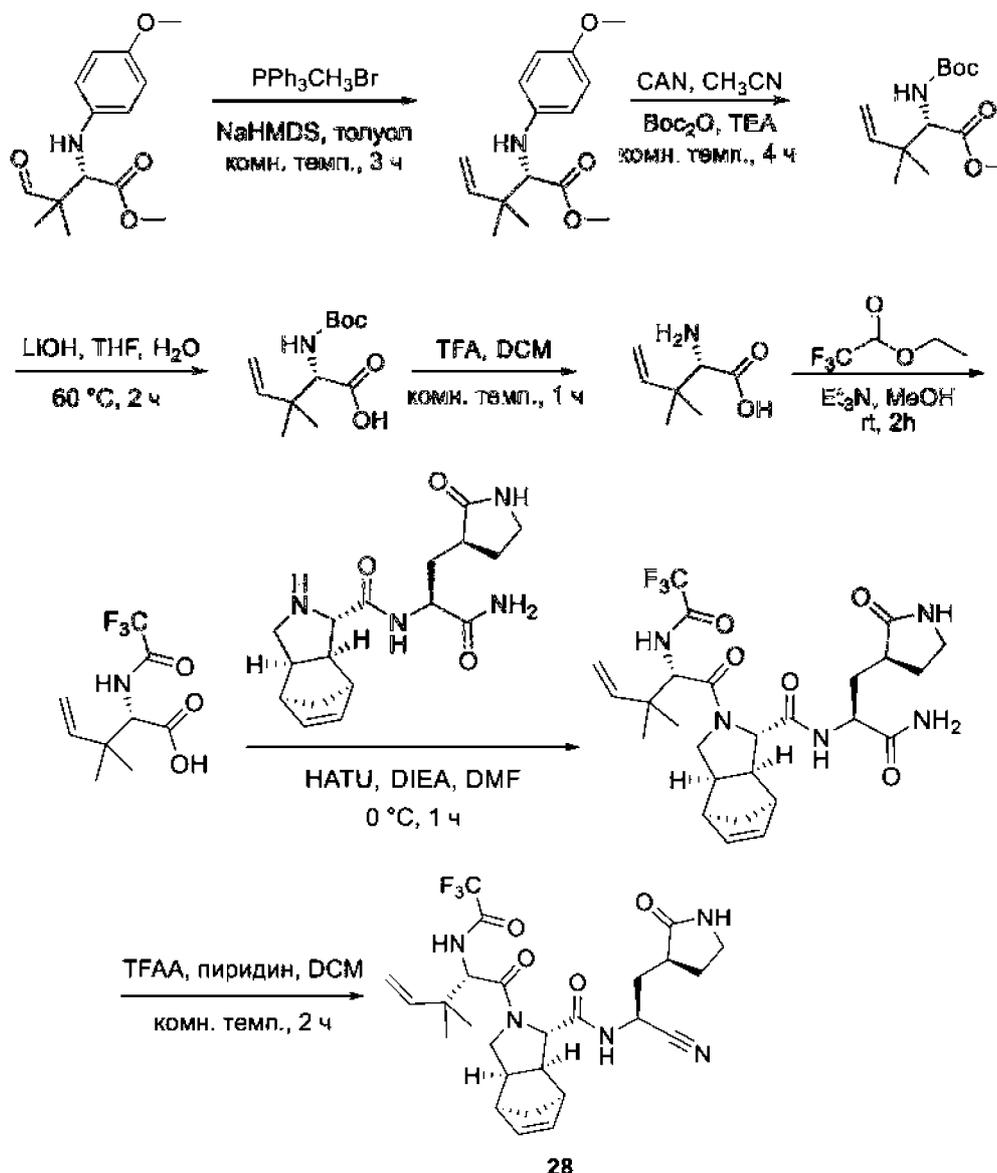
[0337] К смеси гидрохлорида (S)-амино(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты (73 мг, 0,411 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли триэтиламин (166 мг, 1,64 ммоль, 4,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетат (117 мг, 0,822 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь разбавляли водой (5 мл) и pH доводили до 6 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(2,2,2-трифторацетамидо)уксусной кислоты (40 мг, 37%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,65–6,87 (м, 1H), 4,70–4,77 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 1,79–1,94 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 236 [M-H]⁻.

[0338] К смеси (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (62,0 мг, 0,168 ммоль, 1,0 экв.), (S)-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(2,2,2-трифторацетамидо)уксусной кислоты (40,0 мг, 0,168 ммоль, 1,0 экв.) и N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (61,0 мг, 0,218 ммоль, 1,3 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли N-метилимидазол (138 мг, 1,68 ммоль, 10,0 экв.). Смесь

перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-(2,2,2-трифторацетиламино)ацетил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (60,0 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 552 [M+H]⁺.

[0339] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-(2,2,2-трифторацетиламино)ацетил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (60,0 мг, 0,109 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (35,0 мг, 0,436 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (41,0 мг, 0,196 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 38% В до 68% В в течение 7 мин, 68% В; длина волны: 220 нм; время удерж.: 5,28 мин) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-(2,2,2-трифторацетиламино)ацетил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (6,2 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 534 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 28
Соединение 28



[0340] К раствору метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-3,3-диметил-4-оксобутаноата (5,17 г, 18,6 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле добавляли натрия бис(триметилсилил)амид (3,42 г, 18,6 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. После охлаждения до 0 °С добавляли раствор метил (2S)-2-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметил-4-оксобутаноата (4,50 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (50 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С и затем выливали в ледяную воду (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл).

Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (6 : 94) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке С18 со смесью CH_3CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-3,3-диметилпент-4-еноата (600 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,26–7,33 (м, 4H), 5,64–6,16 (м, 1H), 4,76–5,27 (м, 2H), 3,72–3,87 (м, 1H), 3,37–3,71 (м, 6H), 0,47–1,43 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0341] К перемешиваемой смеси метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-3,3-диметилпент-4-еноат (0,460 г, 1,75 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (2,4 мл) и H_2O (0,8 мл) добавляли нитрат аммония-церия (4,80 г, 8,73 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и добавляли THF (2,5 мл), триметиламин (подщелоченный до $\text{pH} = 8$), ди-трет-бутилдикарбонат (2,28 г, 10,4 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (10 : 90) с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилпент-4-еноата (195 мг, 43%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,75–7,25 (м, 1H), 5,52–6,16 (м, 1H), 4,68–5,20 (м, 2H), 3,80–4,10 (м, 1H), 3,43–3,70 (м, 3H), 1,13–1,73 (м, 9H), 0,64–1,10 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 202 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

[0342] К перемешиваемой смеси метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилпент-4-еноата (195 мг, 0,758 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли гидроксид лития (90,7 мг, 3,79 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С и затем подкисляли до $\text{pH} = 3$ соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-еновой кислоты (160 мг, 86%, неочищенная) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 188 [M-56+H]⁺.

[0343] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-еновой кислоты (160 мг, 0,658 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3,3-диметилпент-4-еновой кислоты (200,0 мг, неочищенная) в виде коричнево-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 144 [M+H]⁺.

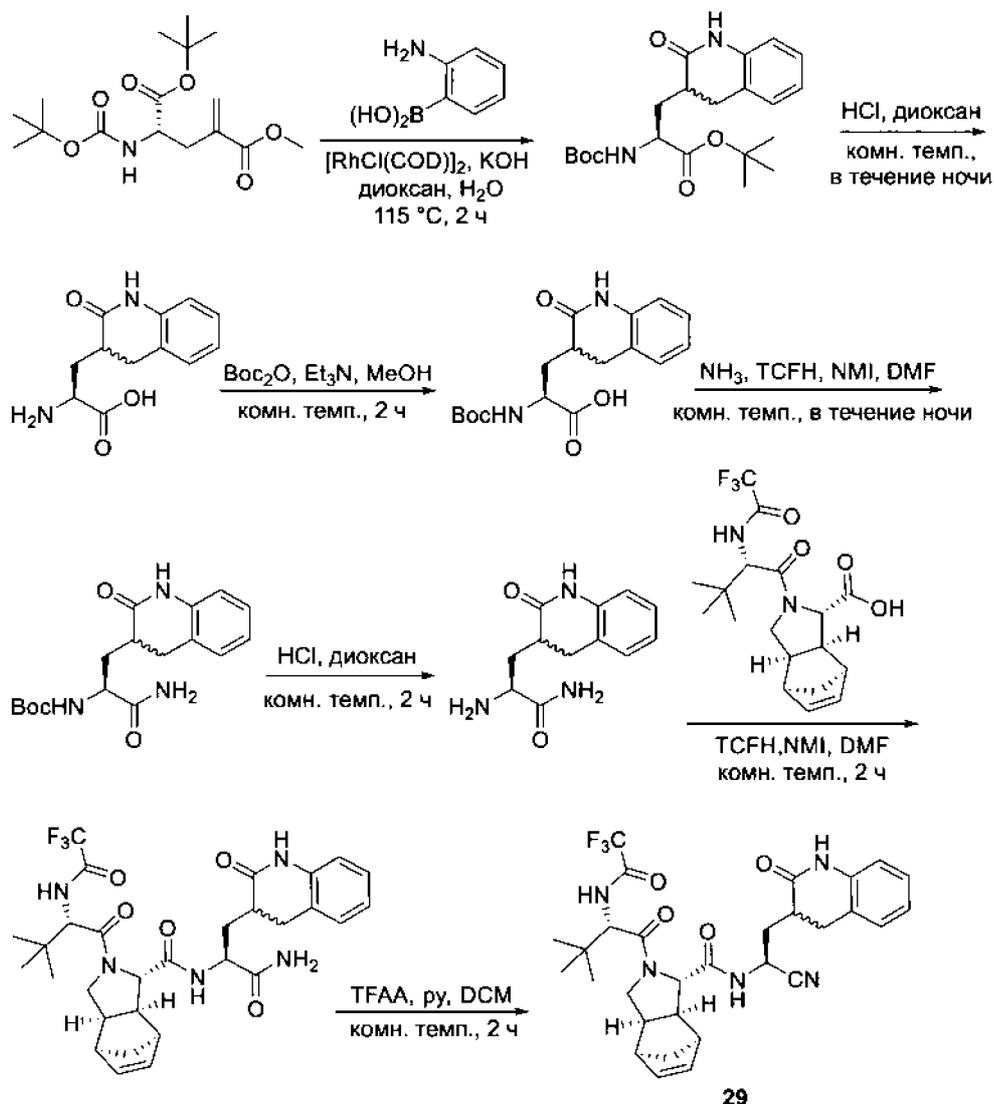
[0344] К перемешиваемой смеси (2S)-2-амино-3,3-диметилпент-4-еновой кислоты (200 мг, 1,39 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (565 мг, 5,58 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (396 мг, 2,79 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем подкисляли до pH = 4 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)пент-4-еновой кислоты (100 мг, 29%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,19–9,65 (м, 1H), 5,76–6,11 (м, 1H), 4,69–5,29 (м, 2H), 4,13–4,51 (м, 1H), 1,08–1,26 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 240 [M+H]⁺.

[0345] К смеси (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)пент-4-еновой кислоты (107 мг, 0,451 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (205 мг, 0,541 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (349 мг, 2,70 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °C и затем добавляли (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (150 мг, 0,451 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую

фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-
{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)пент-4-еноил]-4-
азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-
ил]пропанамида (100 мг, 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР,
m/z): 554 [M+H]⁺.

[0346] К смеси (2S)-2-
{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-
трифторацетиламино)пент-4-еноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-
ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (100 мг, 0,181 ммоль, 1,0
экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (57,1 мг, 0,724 ммоль, 4,0 экв.) и
трифторуксусный ангидрид (68,2 мг, 0,326 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в
течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc
(3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл),
сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт
очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250
мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость
потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 47% В в течение 10 мин, 47% В; длина волны:
254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,97) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-
[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-
трифторацетиламино)пент-4-еноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-
карбоксамида (9,3 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С,
DMSO-*d*₆) δ 8,40–9,00 (м, 2H), 7,30–7,62 (м, 1H), 5,75–6,30 (м, 3H), 4,80–5,10 (м, 3H),
4,45–4,75 (м, 1H), 3,85–4,40 (м, 1H), 3,60–3,80 (м, 1H), 3,30–3,58 (м, 1H), 3,10–3,28 (м,
3H), 2,55–3,00 (м, 3H), 2,00–2,45 (м, 3H), 1,60–1,95 (м, 2H), 1,15–1,50 (м, 2H), 0,80–1,10
(м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 536 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 29
Соединение 29



[0347] К раствору 1-(трет-бутил) 5-метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилептандиоата (2 г, 6,07 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли 2-аминофенилбороновую кислоту (1,66 г, 12,1 ммоль, 2,0 экв.), димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия (I) (89,8 мг, 0,18 ммоль, 0,03 экв.), раствор гидроксида калия (0,6 мл, 1,52 ммоль, 0,25 экв.) и перемешивали при $115\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч в N_2 . Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EA (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (1 : 4) с получением трет-бутил (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропаноата (1,5 г, 57%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (с, 1H), 7,01–7,24 (м, 3H), 6,82–6,92 (м, 2H), 3,86–4,12 (м, 1H), 2,86–2,95 (м, 1H), 2,59–2,71 (м, 1H), 2,38–2,49 (м, 1H), 2,07–2,18 (м, 1H), 1,54–1,69 (м, 1H), 1,35–1,44 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 391 [M+H]⁺.

[0348] К раствору трет-бутил (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропаноата (1,3 г, 3,33 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли соляную кислоту (15 мл, 9 моль/л в диоксане). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропановой кислоты (700 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 235 [M+H]⁺.

[0349] К раствору (2S)-2-амино-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропановой кислоты (700 мг, 2,99 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (717 мг, 3,29 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (907 мг, 8,96 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропановой кислоты (800 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

[0350] К раствору (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропановой кислоты (800 мг, 2,39 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (4,03 г, 14,4 ммоль, 6,0 экв.), NMI (4,91 г, 59,8 ммоль, 25,0 экв.), NH₃ (120 мл, 0,4 моль/л в диоксане, 47,8 ммоль, 20,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и затем хроматографировали на колонке C18 со смесью MeCN : H₂O (1 : 4) с получением трет-бутил ((2S)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (600 мг, 68%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,12–10,14 (м, 1H), 7,12–7,24 (м, 3H), 6,84–7,01 (м, 4H), 4,01–4,11 (м, 1H), 2,88–3,18 (м, 1H), 2,63–2,72 (м, 1H), 2,41–2,45 (м, 1H), 2,05–2,18 (м, 1H), 1,49–1,67 (м, 1H), 1,36–1,48 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 334 [M+H]⁺.

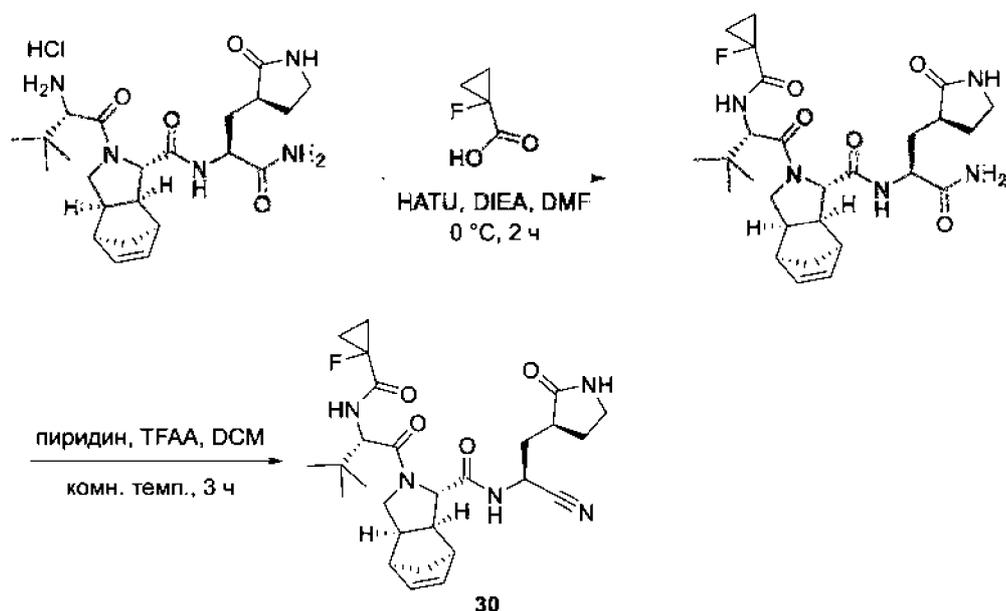
[0351] Раствор трет-бутил ((2S)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (150 мг, 0,450 ммоль, 1 экв.) в соляной кислоте (3 мл, 4 М в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропенамида (100 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 234 $[M+H]^+$.

[0352] К раствору (2S)-2-амино-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропанамида (100 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновую кислоту (183 мг, 0,47 ммоль, 1,1 экв.), N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (156 мг, 0,56 ммоль, 1,3 экв.) и NMI (176 мг, 2,15 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем хроматографировали на колонке C18 со смесью вода : MeCN (3 : 1) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (200 мг, 70%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 604 $[M+H]^+$.

[0353] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (90 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл) добавляли пиридин (71 мг, 0,89 ммоль, 6,0 экв.) и TFAA (94 мг, 0,45 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 45% В до 75% В в течение 7 мин, 75% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,88) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((1S)-1-циано-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-

трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (24,7 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °С) δ 9,86–10,07 (м, 1Н), 8,29–8,84 (м, 2Н), 6,81–7,24 (м, 4Н), 5,98–6,18 (м, 2Н), 4,90–5,13 (м, 1Н), 4,39–4,52 (м, 1Н), 3,98–4,18 (м, 1Н), 3,17–3,68 (м, 2Н), 3,01–3,03 (м, 1Н), 2,88–2,98 (м, 3Н), 2,68–2,81 (м, 2Н), 2,50–2,52 (м, 1Н), 2,29–2,43 (м, 1Н), 1,82–1,97 (м, 1Н), 1,38–1,47 (м, 2Н), 0,51–1,04 (м, 9Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 586 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 30
Соединение 30

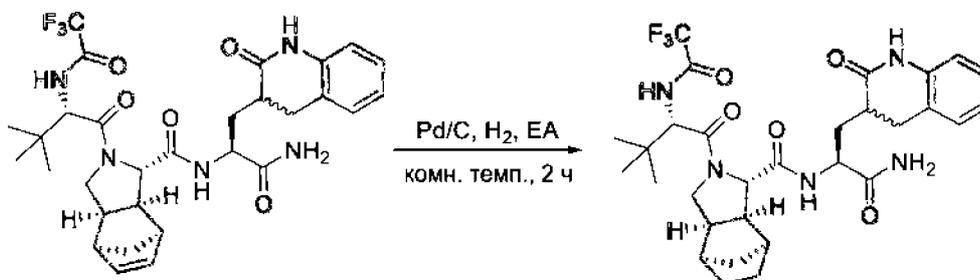


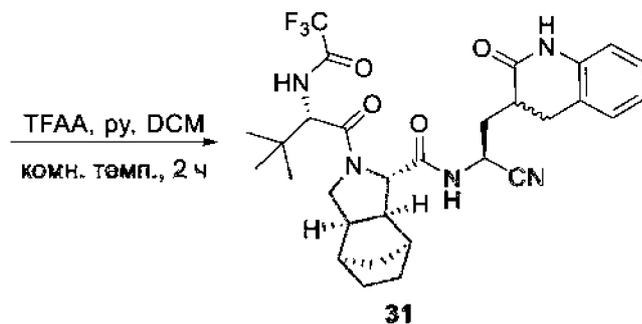
[0354] К смеси 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (25,9 мг, 0,249 ммоль, 1,0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (113 мг, 0,299 ммоль, 1,2 экв.) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (193 мг, 1,49 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (2*S*)-2-[[[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-[(2*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (120 мг, 0,249 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем очищали на колонке *C*18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-3-[[[(1*S*)-1-карбамоил-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-

ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-1-фторциклопропан-1-карбоксамида (70,0 мг, 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 532 $[M+H]^+$.

[0355] К смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-1-фторциклопропан-1-карбоксамида (70,0 мг, 0,132 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (41,7 мг, 0,528 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (49,8 мг, 0,238 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 38% В до 68% В в течение 7 мин, 68% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 4,48) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-2-[(1-фторциклопропил)формамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамида (29,2 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,60–8,90 (м, 1H), 7,30–7,60 (м, 1H), 6,90–7,20 (м, 1H), 5,90–6,40 (м, 2H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,40–4,65 (м, 1H), 4,00–4,25 (м, 1H), 3,55–3,80 (м, 1H), 3,35–3,55 (м, 1H), 3,10–3,25 (м, 2H), 2,90–3,00 (м, 2H), 3,70–2,90 (м, 1H), 2,30–2,45 (м, 1H), 2,05–2,30 (м, 2H), 1,60–1,95 (м, 2H), 1,30–1,60 (м, 3H), 1,00–1,30 (м, 4H), 0,70–1,00 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 514 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 31
Соединение 31



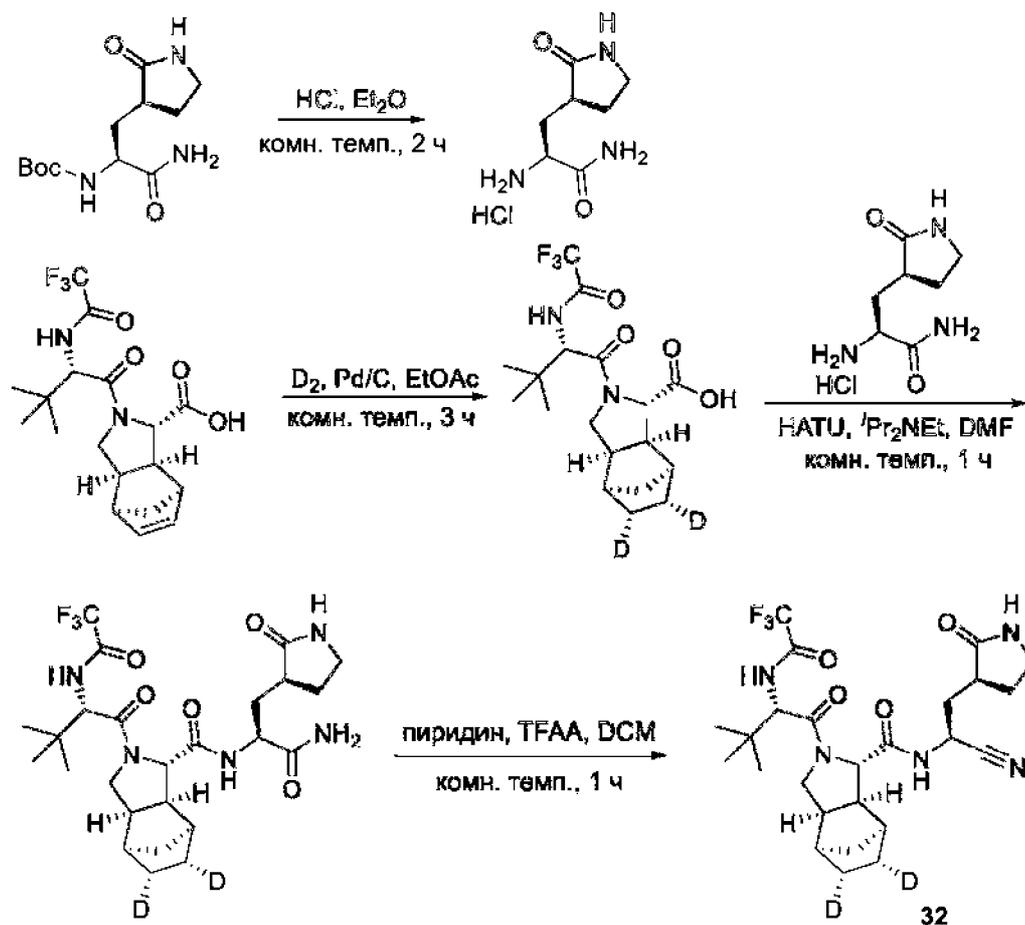


[0356] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.), этилацетат (5 мл), 10% палладий на активированном угле (50 мг). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Твердые вещества фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (50 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 606 $[M+H]^+$.

[0357] К раствору (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((2S)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (45 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFAA (31 мг, 0,15 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин (24 мг, 0,3 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 48% В до 78% В в течение 7 мин, 78% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,67) с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((1S)-1-циано-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (24,1 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ^1H

ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °С) δ 9,96–10,00 (м, 1H), 8,83–9,01 (м, 1H), 8,64–8,66 (м, 1H), 7,10–7,16 (м, 2H), 6,84–6,90 (м, 2H), 4,93–5,08 (м, 1H), 4,61–4,72 (м, 1H), 4,46–4,56 (м, 1H), 3,75–3,81 (м, 1H), 3,58–3,64 (м, 1H), 2,93–3,07 (м, 1H), 2,51–2,80 (м, 3H), 2,30–2,48 (м, 3H), 2,10–2,22 (м, 1H), 1,82–1,94 (м, 1H), 1,37–1,55 (м, 2H), 1,19–1,34 (м, 3H), 1,03–1,17 (м, 1H), 0,85–0,99 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 588 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 32
Соединение 32



[0358] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,515 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (80 мг). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. в атмосфере дейтерия. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-

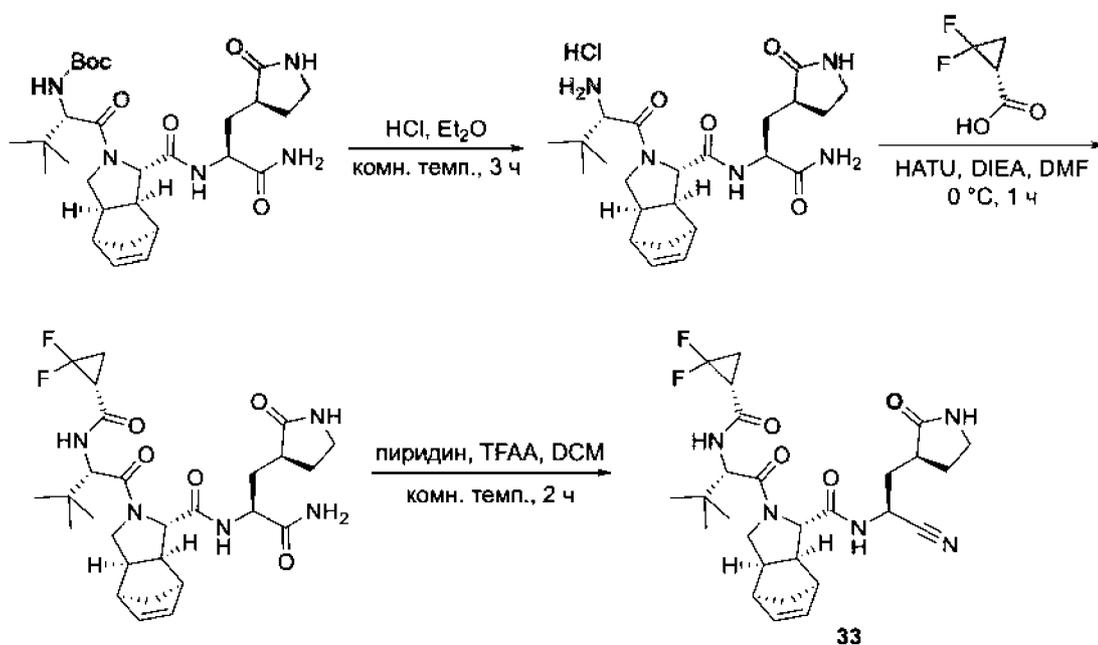
трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой-5,6-d₂ кислоты (190 мг, 91%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,73 (уш., 1Н), 9,14–9,61 (м, 1Н), 4,69–4,84 (м, 1Н), 4,41–4,59 (м, 1Н), 3,76–3,88 (м, 1Н), 3,43–3,67 (м, 1Н), 2,53–2,82 (м, 2Н), 2,26–2,41 (м, 1Н), 2,13–2,24 (м, 1Н), 1,35–1,54 (м, 2Н), 1,15–1,31 (м, 2Н), 0,93–1,06 (м, 9Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 393 [M+H]⁺.

[0359] К смеси (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой-5,6-d₂ кислоты (144 мг, 0,366 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (167 мг, 0,439 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (284 мг, 2,20 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (76,0 мг, 0,366 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-5,6-d₂-1-карбоксамид (160 мг, 75%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 546 [M+H]⁺.

[0360] К смеси (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-5,6-d₂-1-карбоксамид (160 мг, 0,293 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (139 мг, 1,76 ммоль, 6,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (136 мг, 0,645 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после этого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 42% В до 72% В в течение 7 мин, 72%

В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5 мин) с получением (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-5,6-d²-1-карбоксамид (45,4 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-d₆) δ 8,85–9,10 (м, 1H), 8,56–8,80 (м, 1H), 7,32–7,60 (м, 1H), 4,80–4,95 (м, 1H), 4,60–4,75 (м, 1H), 4,45–4,58 (м, 1H), 3,75–3,88 (м, 1H), 3,55–3,73 (м, 1H), 3,10–3,22 (м, 2H), 2,50–2,70 (м, 1H), 2,25–2,48 (м, 3H), 2,06–2,24 (м, 3H), 1,60–1,90 (м, 2H), 1,35–1,58 (м, 2H), 1,20–1,34 (м, 1H), 1,05–1,19 (м, 1H), 0,78–1,04 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 528 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 33
Соединение 33

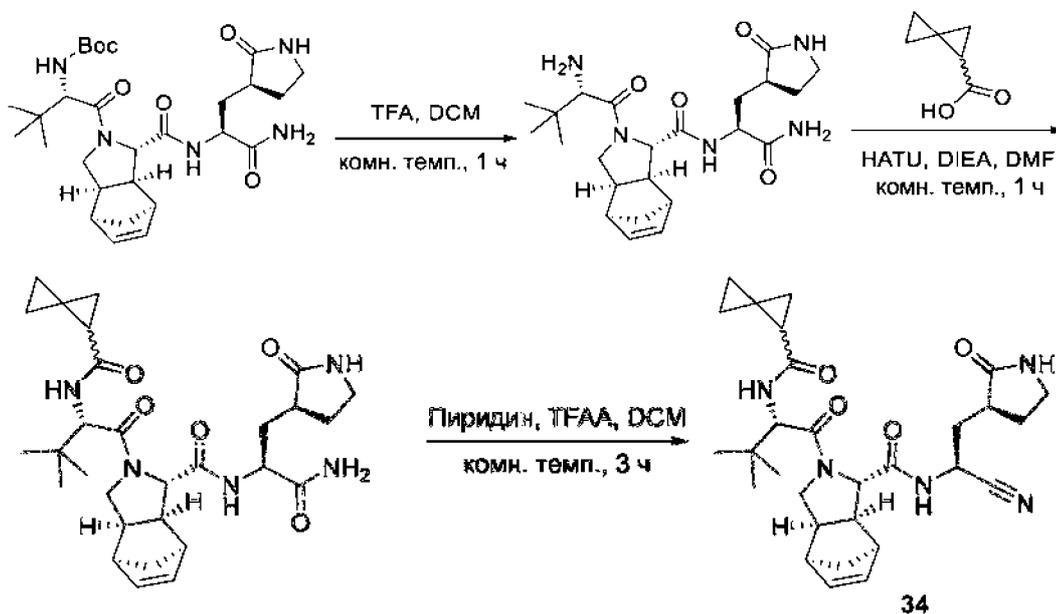


[0361] К смеси (R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (49,1 мг, 0,403 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли o-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (183 мг, 0,484 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (312 мг, 2,41 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С, затем добавляли (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (194 мг, 0,403 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке

C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-((R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (160 мг, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 550 [M+H]⁺.

[0362] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-((R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (160 мг, 0,291 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (92,1 мг, 1,16 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (110 мг, 0,524 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 38% В до 68% В в течение 7 мин, 68% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 4,95) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-2-((R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (47,0 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,55–8,75 (м, 1H), 8,05–8,30 (м, 1H), 7,30–7,60 (м, 1H), 5,80–6,30 (м, 2H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,40–4,60 (м, 1H), 3,90–4,15 (м, 1H), 3,45–3,75 (м, 2H), 3,05–3,30 (м, 2H), 2,95–3,00 (м, 1H), 2,85–2,95 (м, 3H), 2,60–2,85 (м, 1H), 2,30–2,50 (м, 1H), 2,05–2,30 (м, 2H), 1,80–2,00 (м, 1H), 1,60–1,80 (м, 3H), 1,30–1,50 (м, 2H), 0,80–1,00 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 532 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 34
Соединение 34



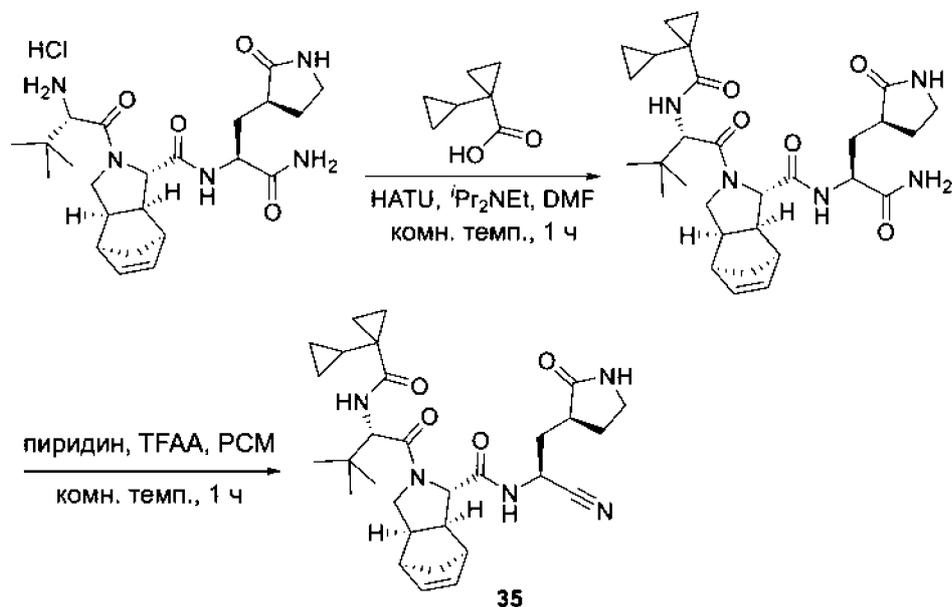
[0363] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (220 мг, 0,403 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (179 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 379 [M+H]⁺.

[0364] К перемешиваемой смеси спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (47,3 мг, 0,422 ммоль, 1,05 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (183 мг, 0,482 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (415 мг, 3,21 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (179 мг, 0,402 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию

концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]спиро[2.2]пентан-1-карбоксамид (145 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 540 [M+H]⁺

[0365] К перемешиваемой смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]спиро[2.2]пентан-1-карбоксамид (120 мг, 0,222 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли пиридин (66,8 мг, 0,844 ммоль, 3,8 экв.) и трифторуксусный ангидрид (38,8 мг, 0,400 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением после этого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 38% В до 68% В в течение 7 мин, 68% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 4,78) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-{{спиро[2.2]пентан-1-илформамидо}бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (34,8 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,50–8,83 (м, 1H), 7,28–7,70 (м, 2H), 5,84–6,25 (м, 2H), 4,65–5,00 (м, 1H), 4,25–4,64 (м, 1H), 3,81–4,24 (м, 1H), 3,40–3,80 (м, 2H), 3,10–3,39 (м, 2H), 2,97–3,05 (м, 1H), 2,80–2,96 (м, 2H), 2,62–2,79 (м, 1H), 2,44–2,23 (м, 1H), 2,00–2,43 (м, 3H), 1,61–1,90 (м, 2H), 1,34–1,50 (м, 2H), 1,00–1,33 (м, 2H), 0,70–0,99 (м, 12H), 0,47–0,69 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 522 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 35
Соединение 35

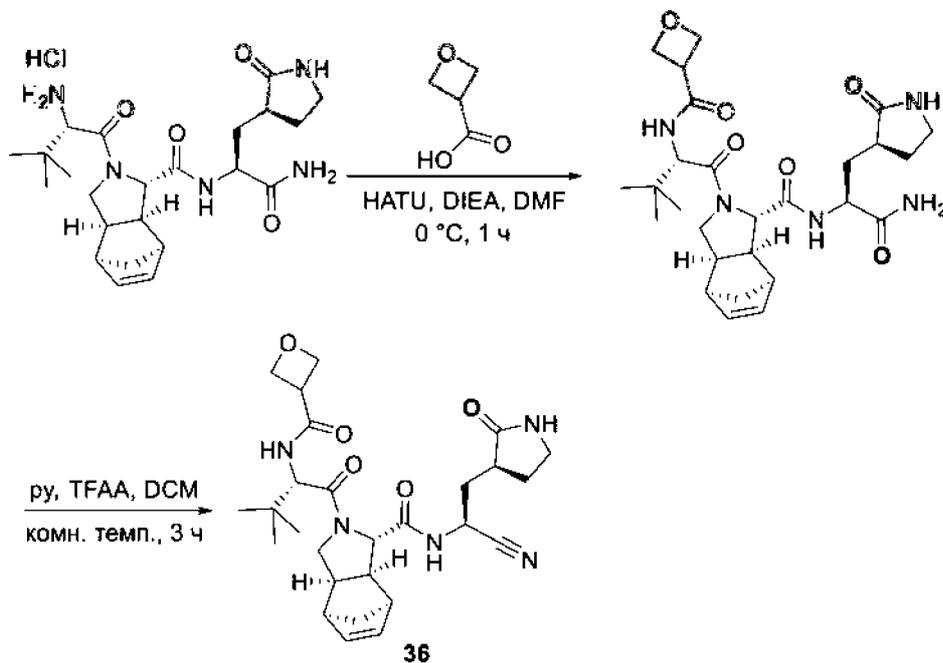


[0366] К смеси [1,1'-би(циклопропан)]-1-карбоновой кислоты (47,0 мг, 0,367 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (168 мг, 0,440 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (285 мг, 2,20 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (177 мг, 0,367 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-[1,1'-би(циклопропан)]-1-карбоксамида (180 мг, 81%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 554 [M+H]⁺.

[0367] К смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-[1,1'-би(циклопропан)]-1-карбоксамида (180 мг, 0,325 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (103 мг, 1,30 ммоль, 4,0 экв.) и

трифторуксусный ангидрид (123 мг, 0,585 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5,32 мин) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[[1,1'-би(циклопропан)]-1-илформамидо}-3,3-диметилбутаноил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (62,4 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,60–8,85 (м, 1H), 7,32–7,60 (м, 1H), 6,84–7,13 (м, 1H), 5,90–6,20 (м, 2H), 4,60–4,98 (м, 1H), 4,40–4,53 (м, 1H), 3,96–4,20 (м, 1H), 3,55–3,77 (м, 1H), 3,38–3,54 (м, 1H), 3,10–3,25 (м, 2H), 3,00–3,05 (м, 1H), 2,78–2,99 (м, 2H), 2,60–2,77 (м, 1H), 2,30–2,42 (м, 1H), 2,05–2,29 (м, 2H), 1,63–1,89 (м, 2H), 1,30–1,45 (м, 2H), 1,15–1,29 (м, 1H), 0,85–1,10 (м, 10H), 0,70–0,84 (м, 1H), 0,32–0,65 (м, 4H), 0,05–0,20 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 536 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 36
Соединение 36

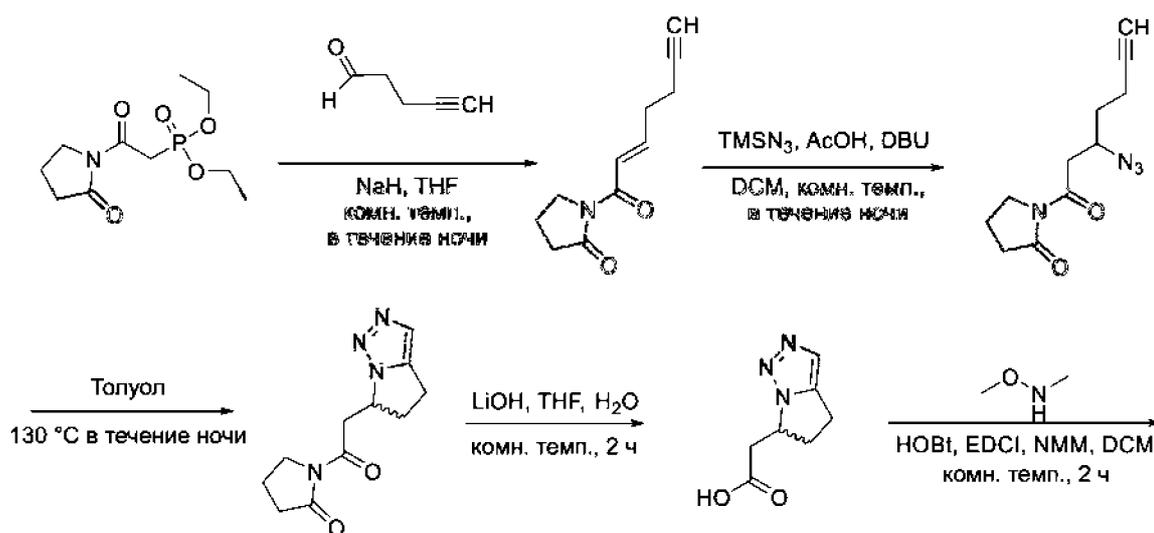


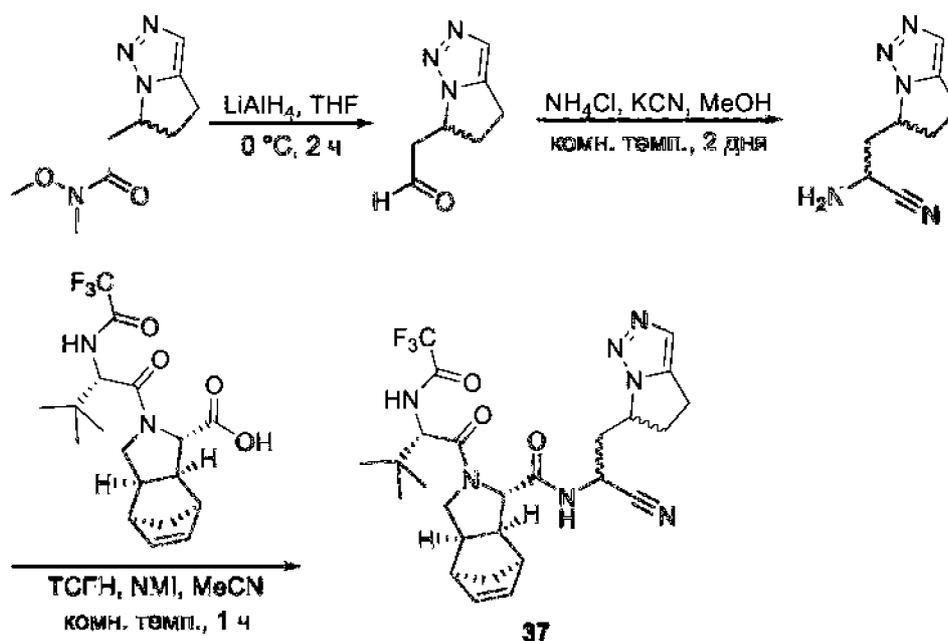
[0368] К перемешиваемой смеси оксетан-3-карбоновой кислоты (40,7 мг, 0,399 ммоль, 1,1 экв.), *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (165 мг, 0,436 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (4 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (281 мг, 2,17 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С и добавляли (2*S*)-2-{[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-[(2*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (175 мг, 0,363 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-3-{[(1*S*)-1-карбамоил-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]оксетан-3-карбоксамид (170 мг, 83%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 530 [M+H]⁺.

[0369] К перемешиваемой смеси *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-3-{[(1*S*)-1-карбамоил-2-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]оксетан-3-карбоксамид (170 мг, 0,321 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (101 мг,

1,28 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (155 мг, 0,738 ммоль, 2,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 7 мин, 60% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(оксетан-3-илформамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (54,2 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,57–8,65 (м, 1H), 7,58–7,65 (м, 1H), 7,30–7,55 (м, 1H), 6,09–6,14 (м, 1H), 5,90–5,96 (м, 1H), 4,83–4,92 (м, 1H), 4,53–4,75 (м, 3H), 4,44–4,52 (м, 2H), 3,92–4,20 (м, 1H), 3,75–3,92 (м, 1H), 3,58–3,67 (м, 1H), 3,50–3,58 (м, 1H), 3,07–3,21 (м, 2H), 2,97–3,02 (м, 1H), 2,83–2,97 (м, 2H), 2,64–2,83 (м, 1H), 2,26–2,40 (м, 1H), 2,04–2,19 (м, 2H), 1,60–1,81 (м, 2H), 1,33–1,42 (м, 2H), 0,80–0,90 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 512 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 37
Соединение 37





[0370] К смеси диэтил 2-оксо-2-(2-оксопирролидин-1-ил)этилфосфоната (Gansauer et al., Ang. Chem. Int. Ed. (2009) 48(47), 8882–8885, S8882/1–S8882/32; 5,29 г, 20,1 ммоль, 1,1 экв.) в THF (50 мл) добавляли гидрид натрия (804 мг, 20,1 ммоль, 1,1 экв., 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °С добавляли смесь пент-4-иналя (1,50 г, 18,3 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили насыщенным водным хлоридом аммония (100 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (60 мл) и суспендировали с силикагелем 100~200 меш (3 г). Суспензию наносили на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 × 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100~200 меш) количество: 120 г) и элюировали EtOAc/PE(0%~50% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 33%–35% EtOAc/PE были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(2E)-гепт-2-ен-6-иноил]пирролидин-2-она (2,00 г, 55%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 7,28–7,37 (м, 1H), 7,06–7,19 (м, 1H), 3,80–3,91 (м, 2H), 2,57–2,67 (м, 2H), 2,45–2,56 (м, 2H), 2,32–2,42 (м, 2H), 1,95–2,14 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 192 [M+H]⁺.

[0371] К смеси триметилсилилазида (6,02 г, 52,3 ммоль, 5,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли уксусную кислоту (3,14 г, 52,3 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. и добавляли 1-[(2E)-гепт-2-ен-6-иноил]пирролидин-2-он (2,00 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (318 мг, 2,09 ммоль, 0,2 экв.) в DCM (50 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (60 мл) и суспендировали с силикагелем 100~200 меш (5 г). Суспензию загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 × 24 см, объем колонки: 300 мл, размер пор силикагеля 100~200 меш, количество: 120 г) и элюировали EtOAc/PE (0%~50% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 33%~35% EtOAc/PE были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-азидогепт-6-иноил)пирролидин-2-она (2,4 г, 96%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 4,05–4,22 (м, 1H), 3,78–3,96 (м, 2H), 3,15–3,28 (м, 1H), 2,98–3,10 (м, 1H), 2,55–2,66 (м, 2H), 2,31–2,46 (м, 2H), 1,93–2,17 (м, 3H), 1,64–1,85 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 235 [M+H]⁺.

[0372] Раствор 1-(3-азидогепт-6-иноил)пирролидин-2-она (2,40 г, 10,2 ммоль, 1,0 CDCl₃) в толуоле (20 мл) перемешивали в течение ночи при 130 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (50 мл) и суспендировали с силикагелем 100~200 меш (5 г). Суспензию загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 × 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100~200 меш) количество: 120 г) и элюировали MeOH : DCM (0%~5% в течение 20 мин). Собранные фракции: фракции при 2%~3% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}ацетил)пирролидин-2-она (2,20 г, 73%) в виде коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 7,38 (с, 1H), 5,00–5,11 (м, 1H), 3,78–3,91 (м, 3H),

3,28–3,40 (м, 1H), 3,04–3,17 (м, 1H), 2,87–2,99 (м, 2H), 2,57–2,64 (м, 2H), 2,44–2,55 (м, 1H), 2,02–2,13 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 235 [M+H]⁺.

[0373] К смеси 1-(2-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}ацетил)пирролидин-2-она (1,00 г, 4,27 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF (5 мл) : вода (5 мл) добавляли гидроксид лития (307 мг, 12,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и доводили до pH = 6 с помощью HCl (2 M). Смесь экстрагировали EtOAc (5 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-илуксусной кислоты (600 мг, неочищенная) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 168 [M+H]⁺.

[0374] К смеси 4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-илуксусной кислоты (600 мг, 3,59 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (350 мг, 3,59 ммоль, 1,0 экв.), 1-гидроксибензотриазол (485 мг, 3,59 ммоль, 1,0 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (757 мг, 3,95 ммоль, 1,1 экв.) и N-метилморфлин (1,09 г, 10,77 ммоль, 3,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (4 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (30 мл) и преобразовывали в суспензию с силикагелем 100~200 меш (3 г). Суспензию загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 × 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100~200 меш) количество: 120 г) и элюировали MeOH : DCM (0%~10% в течение 20 мин). Собранные фракции: фракции при 3% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением N-метокси-N-метил-2-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}ацетамида (340 мг, 40%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 7,43

(с, 1H), 4,91–5,05 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,46–3,56 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,08–3,20 (м, 1H), 2,80–2,98 (м, 3H), 2,45–2,59 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 211 [M+H]⁺.

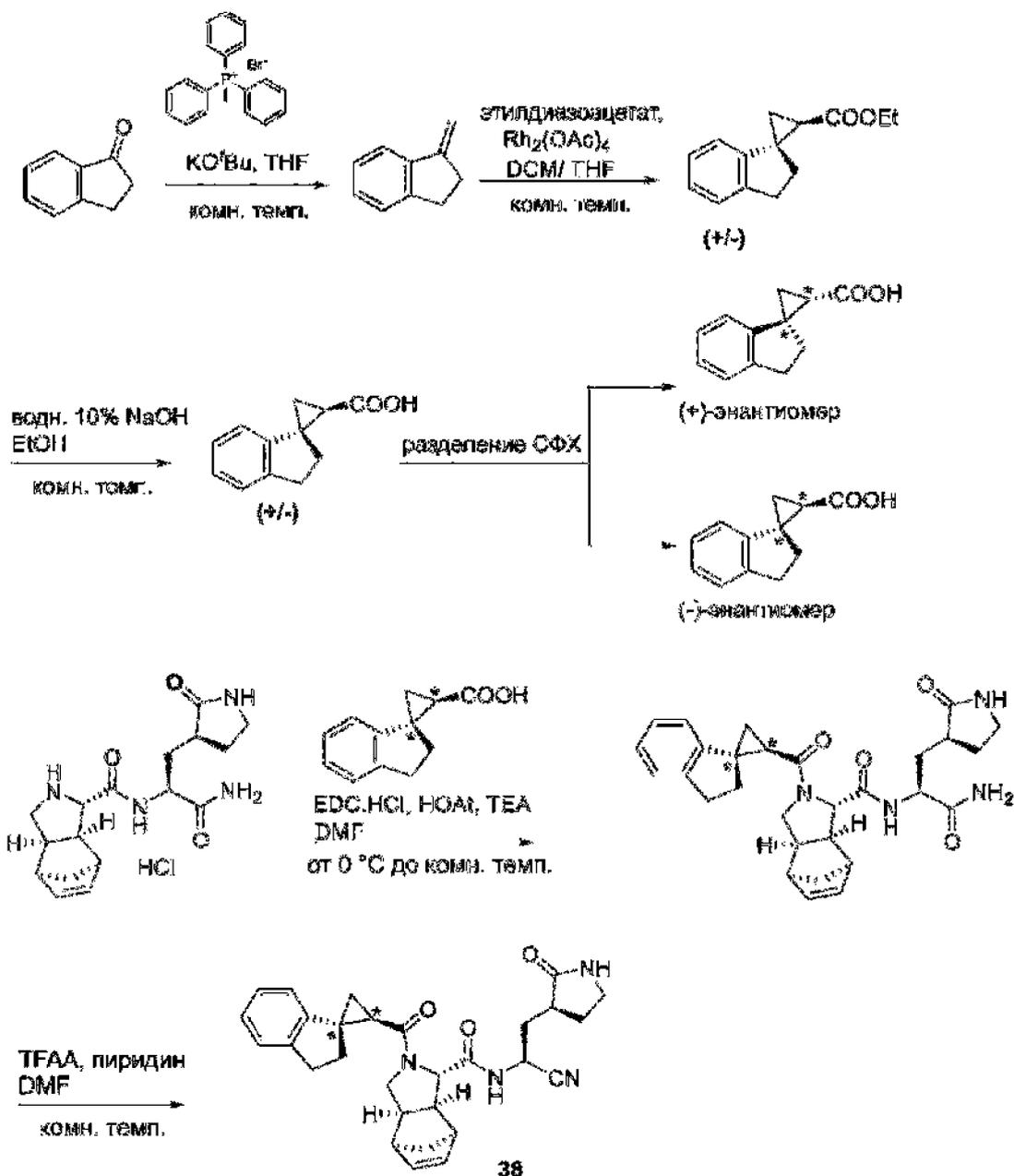
[0375] К смеси N-метокси-N-метил-2-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}ацетамида (300 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) по каплям добавляли гидрид лития-алюминия (0,68 мл, 1,71 ммоль, 1,2 экв., 2,5 М в THF) при 0 °С в азоте. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Смесь экстрагировали смесью хлороформ : изопропиловый спирт (5 / 1, 4 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}ацетальдегида (216 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 152 [M+H]⁺.

[0376] К смеси 2-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}ацетальдегида (216 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) и MeOH (5 мл) добавляли хлорид аммония (153 мг, 2,86 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при комн. Темп. Добавляли цианид калия (140 мг, 2,14 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. Темп. И затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Остаток разбавляли DCM (5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-амино-3-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}пропаннитрила (190 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 178 [M+H]⁺.

[0377] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (416 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.), 2-амино-3-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}пропаннитрила (190 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) и N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (391 мг, 1,39 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли N-метилимидазол (880 мг, 10,7 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. Темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOAc. Остаток

хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (8 / 92) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD 30 × 150 мм 5 мкм, п; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25% В до 45% В в течение 8 мин, 45% В; длина волны: 254/220 нм; время удерж.: 6,7 мин) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-(1-циано-2-{4H,5H,6H-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол-6-ил}этил)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (56,0 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 548 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 38
Соединение 38



Хиральные центры, отмеченные знаком *, заданы ориентировочно.

[0378] К суспензии 2,3-дигидро-1H-инден-1-она (4,0 г, 30,3 ммоль, 1 экв.) и метилтрифенилфосфония бромида (16,2 г, 45,4 ммоль, 2 экв.) в THF (52 мл) по каплям добавляли раствор трет-BuOK (6,8 г, 60,5 ммоль, 2 экв.) в THF (27 мл) в течение периода 2 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток собирали в гексан. Смесь фильтровали через силикагелевую пробку и промывали гексаном с получением 1-метилен-2,3-дигидро-1H-индена (2,8 г, 71%) в виде бесцветной жидкости.

[0379] К раствору 1-метилен-2,3-дигидро-1H-индена (2 г, 15,4 ммоль, 1 экв.) и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (69 мг, 0,153 ммоль, 0,01 экв.) в DCM (6 мл) добавляли раствор этилдиазоацетата (4,05 мл, 38,4 ммоль, 2,5 экв.) в THF (4 мл) в течение периода 1 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (0–2%) в PE и препаративной ВЭЖХ (колонка: KROMOSIL-C18, 25 × 150 мм 7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 22 мл/мин; изократический элюент: 70% В) с получением транс-этил 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоксилата (650 мг, 19%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,18–7,24 (м, 1H), 7,11–7,17 (м, 2H), 6,85–6,92 (м, 1H), 4,10 (кв., 2H), 2,85–3,02 (м, 2H), 2,13 (т, 2H), 2,03 (т, 1H), 1,45–1,52 (м, 2H), 1,18 (т, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0380] Также получали 250 мг цис-этил 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоксилата.

[0381] К раствору транс-этил 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоксилата (350 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) в EtOH (3,7 мл) добавляли 10% водный раствор NaOH (2,7 мл, 6,17 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали Et_2O (3 × 5 мл). Водную фазу подкисляли 1 M HCl и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоновой кислоты (300 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.

[0382] Транс 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоновую кислоту (450 мг) очищали препаративной СФХ с использованием следующих условий: колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 60 г/мин; градиент: изократический 15% В; температура колонки: 30 °C; противодавление: 100 бар. В результате очистки получали (1S*,2S*)-

2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоновую кислоту (210 мг) и (1R*,2R*)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоновую кислоту (180 мг).

[0383] (1S*,2S*)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоновая кислота: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (уш. с, 1H), 7,18–7,25 (м, 1H), 7,10–7,17 (м, 2H), 6,82–6,88 (м, 1H), 2,88–3,20 (м, 2H), 2,08–2,22 (м, 2H), 1,88–1,95 (м, 1H), 1,38–1,48 (м, 2H). [α]²⁵_D: +444,3° (с 0,1, MeOH). СФХ: Chiralpak IG, 4,6 × 150 мм, 5 мкм, 30 °С, соразтворитель: MeOH, выдерживание 7 мин при 10%, вр. удерж.: 2,21 мин.

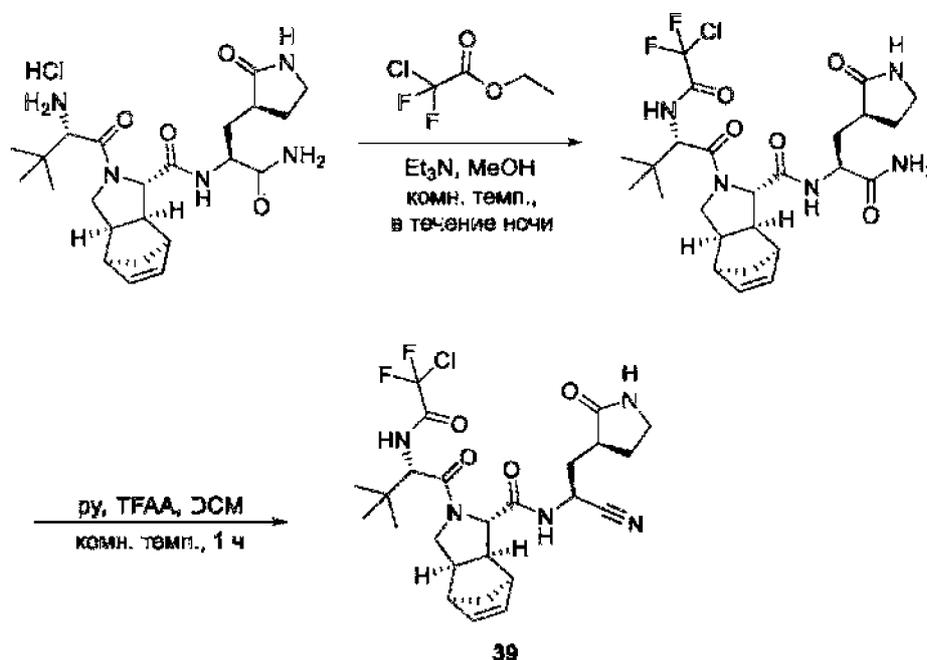
[0384] (1R*,2R*)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоновая кислота: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,10 (уш. с, 1H), 7,18–7,24 (м, 1H), 7,10–7,17 (м, 2H), 6,82–6,87 (м, 1H), 2,90–3,00 (м, 2H), 2,10–2,22 (м, 2H), 1,90–1,94 (м, 1H), 1,38–1,45 (м, 2H). [α]²⁵_D: -335,9° (с 0,1, MeOH). СФХ: Chiralpak IG, 4,6 × 150 мм, 5 мкм, 30 °С, соразтворитель: MeOH, выдерживание 7 мин при 10%, вр. удерж.: 2,89 мин.

[0385] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорида (120 мг, 0,325 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,0 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (1R*,2R*)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбоновую кислоту (61 мг, 0,324 ммоль, 1,0 экв.), EDC•HCl (122 мг, 0,637 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (43 мг, 0,320 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,170 мл, 1,28 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((1R*,2R*)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (100 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 503 [M+H]⁺.

[0386] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((1R*,2R*)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (80 мг, 0,159 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,8 мл) добавляли пиридин (0,038 мл, 0,470 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,040 мл, 0,318 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп.

в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на геле C18 (колонка 12 г) с использованием смеси 0,01% бикарбонат аммония / ACN и флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((1R*,2R*)-2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (25 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 360К, DMSO-*d*₆) δ 8,25–8,55 (м, 1H), 7,00–7,42 (м, 4H), 6,70–6,88 (м, 1H), 5,85–6,22 (м, 2H), 4,25–4,95 (м, 1H), 3,98–4,12 (м, 1H), 3,31–3,67 (м, 1H), 3,00–3,22 (м, 4H), 2,70–2,95 (м, 5H), 2,30–2,42 (м, 1H), 1,94–2,22 (м, 4H), 1,68–1,90 (м, 2H), 1,20–1,55 (м, 5H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 485 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 39
Соединение 39

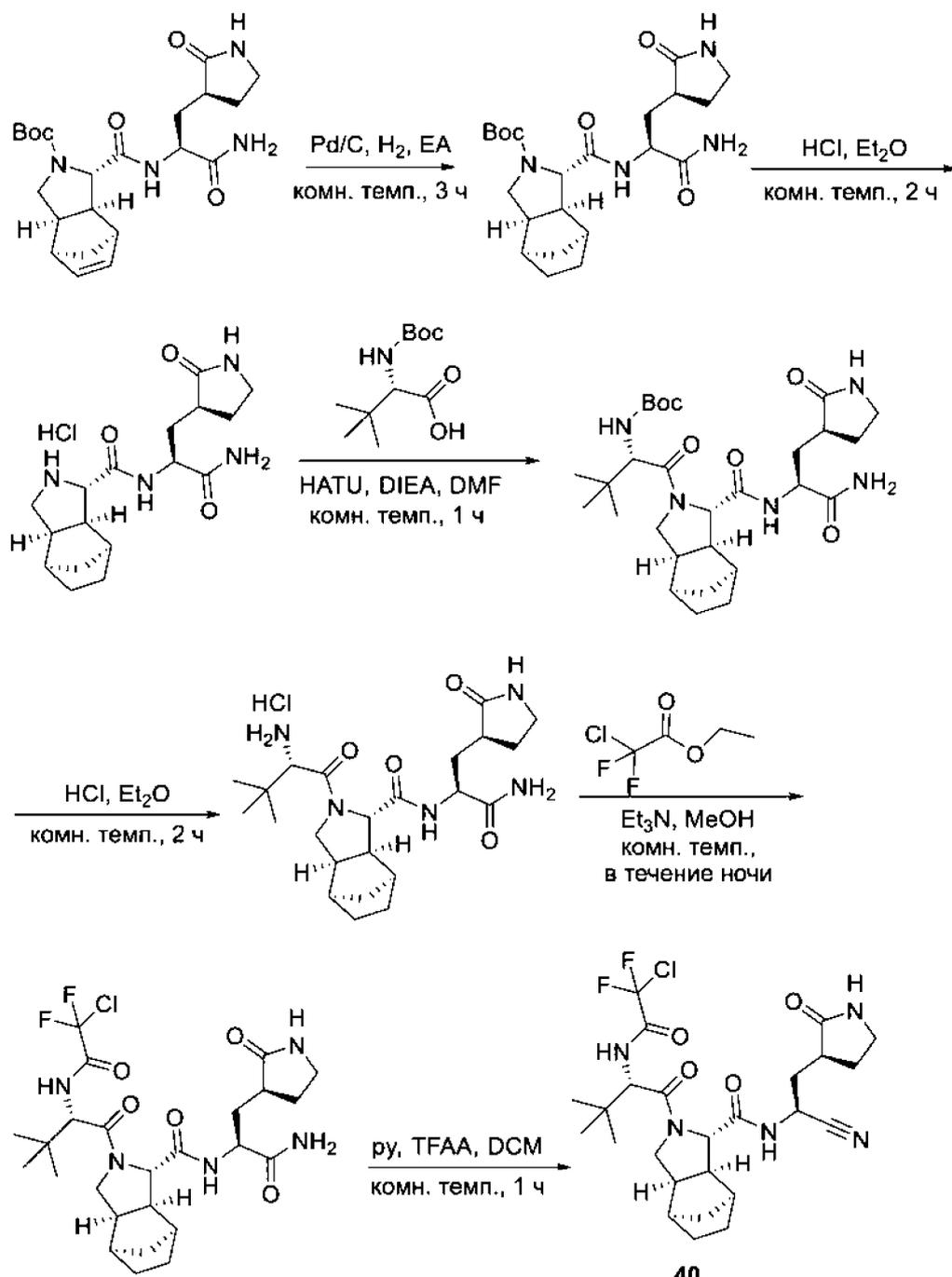


[0387] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (177 мг, 0,367 ммоль, 1,0 экв.) в

MeOH (5 мл) добавляли триэтиламин (446 мг, 4,40 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2-хлор-2,2-дифторацетат (582 мг, 3,67 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь разбавляли водой (20 мл) и pH доводили до 6 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (18 мг, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 558 [M+H]⁺.

[0388] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (180 мг, 0,323 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (102 мг, 1,29 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (122 мг, 0,581 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5,4 мин;) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамид (41,2 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 8,65–8,90 (м, 1H), 8,40–8,64 (м, 1H), 7,30–7,62 (м, 1H), 5,95–6,25 (м, 2H), 4,83–5,01 (м, 1H), 4,40–4,75 (м, 1H), 3,95–4,20 (м, 1H), 3,56–3,75 (м, 1H), 3,32–3,55 (м, 1H), 3,06–3,30 (м, 2H), 3,01–3,05 (м, 1H), 2,80–3,00 (м, 2H), 2,60–2,79 (м, 1H), 2,21–2,40 (м, 1H), 2,00–2,20 (м, 2H), 1,60–1,95 (м, 2H), 1,30–1,48 (м, 2H), 0,72–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 540 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 40
Соединение 40



[0389] К смеси трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-

карбоксилата (250 мг, 0,578 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (120 мг). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. в водороде и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1S,2S,3S,6R,7R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-4-карбоксилата (200 мг, 75%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 435 [M+H]⁺.

[0390] Смесь трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-4-карбоксилата (200 мг, 0,462 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (5 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (170 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

[0391] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (106 мг, 0,458 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (209 мг, 0,550 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (355 мг, 2,75 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (170 мг, 0,458 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (155 мг, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 548 [M+H]⁺.

[0392] Смесь трет-бутил N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (155 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в

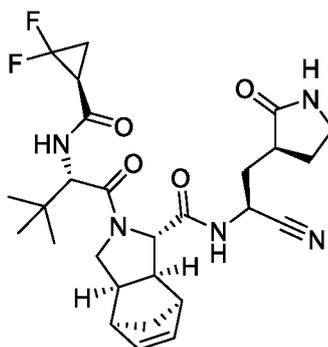
хлороводороде (5 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (137 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 448 [M+H]⁺.

[0393] К смеси (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (137 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли триэтиламин (344 мг, 3,40 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2-хлор-2,2-дифторацетат (449 мг, 2,83 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь разбавляли водой (20 мл) и pH доводили до 6 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (100 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 560 [M+H]⁺.

[0394] К смеси (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (100 мг, 0,179 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (56,0 мг, 0,716 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (68,0 мг, 0,322 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость

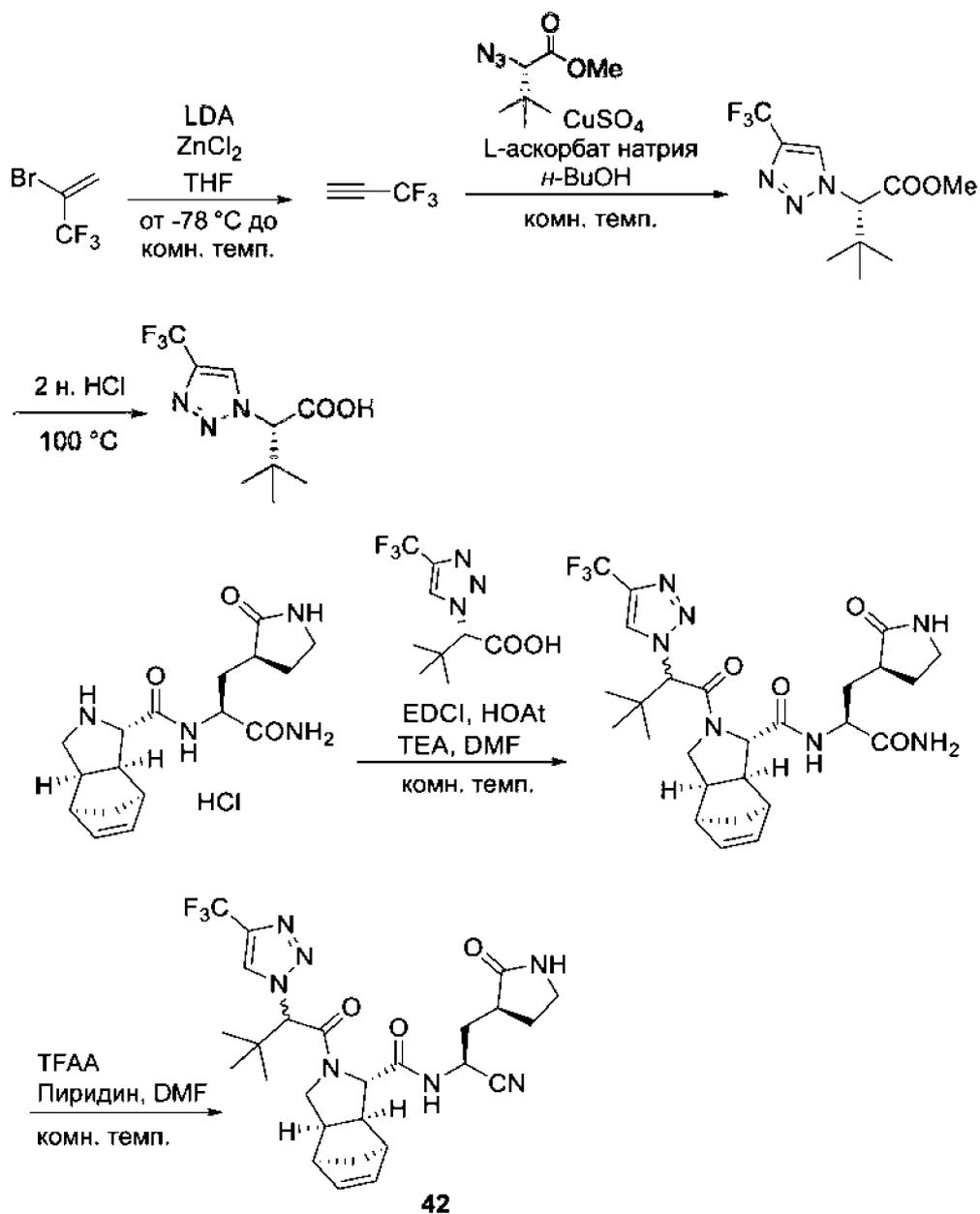
потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5,43 мин) с получением (1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетиламино)-3,3-диметилбутаноил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксамид (25,2 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,55–8,80 (м, 2H), 7,35–7,60 (м, 1H), 4,80–4,95 (м, 1H), 4,60–4,75 (м, 1H), 4,40–4,55 (м, 1H), 3,75–3,90 (м, 1H), 3,50–3,74 (м, 1H), 3,10–3,40 (м, 2H), 2,60–2,73 (м, 1H), 2,36–2,44 (м, 1H), 2,26–2,35 (м, 2H), 2,17–2,22 (м, 1H), 2,00–2,16 (м, 2H), 1,61–1,89 (м, 2H), 1,40–1,60 (м, 2H), 1,20–1,38 (м, 3H), 1,05–1,19 (м, 1H), 0,76–1,04 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 542 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 41
Соединение 41



[0395] Соединение 41 получали аналогично описанному для соединения 33 с использованием (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты вместо (R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,55–8,80 (м, 1H), 7,80–8,20 (м, 1H), 7,30–7,60 (м, 1H), 5,85–6,30 (м, 2H), 4,70–5,00 (м, 1H), 4,40–4,60 (м, 1H), 3,90–4,25 (м, 1H), 3,30–3,70 (м, 2H), 3,10–3,25 (м, 2H), 2,95–3,05 (м, 1H), 2,85–2,95 (м, 2H), 2,60–2,85 (м, 2H), 2,30–2,50 (м, 1H), 2,05–2,30 (м, 2H), 1,60–2,00 (м, 4H), 1,30–1,50 (м, 2H), 0,80–1,00 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 532 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 42
Соединение 42



[0396] К раствору диизопропиламина (3,0 г, 37,7 ммоль, 2,2 экв.) в THF (30 мл), охлажденному до -78°C , добавляли 1,6 М *n*-BuLi в гексанах (23 мл, 37,7 ммоль, 2,2 экв.) и 2-бром-3,3,3-трифторпроп-1-ен (3,0 г, 17,1 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли 0,5 М ZnCl_2 в THF (37 мл, 18,5 ммоль, 1,1 экв.). Смесь подогревали до комн. темп. в течение 1 ч. Раствор 3,3,3-трифторпроп-1-ина в THF использовали на следующей стадии непосредственно, как есть.

[0397] К смеси метил (*S*)-2-азидо-3,3-диметилбутаноата (1,5 г, 8,77 ммоль, 1,0 экв.) и раствора 3,3,3-трифторпроп-1-ина в THF (17,1 ммоль, 2,0 экв.) в *n*-BuOH (13,5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли сульфат меди (69 мг, 0,043 ммоль, 0,05 экв.) и аскорбат натрия (260 мг, 1,31 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Добавляли воду (50 мл). Полученный осадок фильтровали и промывали водой и диэтиловым эфиром. Фазы фильтрата разделяли. Органическую фазу промывали водой (3 × 10 мл) и солевым раствором (1 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 5 до 10%) в гексане с получением метил (*S*)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутаноат (600 мг, 21%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,03 (с, 9H).

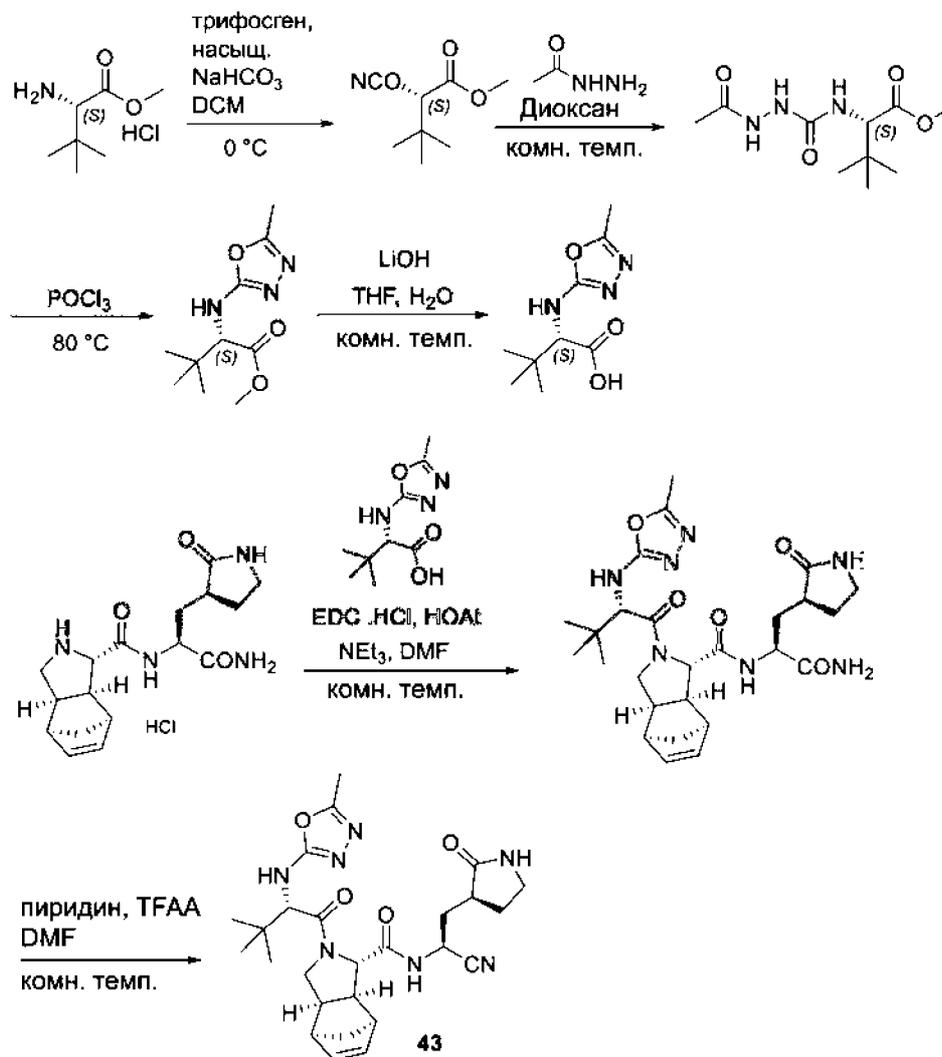
[0398] Смесь (*S*)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутаноата (600 мг, 2,26 ммоль, 1,0 экв.) и 2 M HCl (4,0 мл, 8,00 ммоль) нагревали при 100 °C в течение 48 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 5% диэтиловым эфиром в пентане с получением (*S*)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутановой кислоты (0,720 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

[0399] К раствору (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-N-((*S*)-1-амино-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,271 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,0 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли (*S*)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутановой кислоты (82 мг, 0,326 ммоль, 1,2 экв.), EDC•HCl (104 мг, 0,543 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (37 мг, 0,271 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,151 мл, 1,09 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-N-((*S*)-1-амино-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-

триазол-1-ил)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (100 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566 [M+H]⁺.

[0400] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (70 мг, 0,123 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,7 мл) добавляли пиридин (0,030 мл, 0,371 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,034 мл; 0,247 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT-C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-(3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (33 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, 362К, DMSO-*d*₆) δ 8,42–8,76 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 6,16–6,30 (м, 1H), 5,61–5,83 (м, 1H), 5,44 (м, 1H), 4,90–5,01 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,40–3,53 (м, 1H), 3,07–3,24 (м, 4H), 2,87 (м, 1H), 2,73–2,85 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,03–2,19 (м, 2H), 1,55–1,84 (м, 2H), 1,35–1,44 (м, 2H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 546 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 43
Соединение 43



[0401] К раствору метил (S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорида (1,0 г, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в смеси насыщ. NaHCO₃ (43 мл) и DCM (22 мл), охлажденной при 0 °С, добавляли трифосген (818 мг, 2,76 ммоль, 0,4 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (S)-2-изоцианато-3,3-диметилбутаноата в виде бледно-желтой жидкости, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0402] К раствору метил (S)-2-изоцианато-3,3-диметилбутаноата (6,90 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли ацетогидразид (649 мг, 8,77 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента ЕА (от 40 до 60%) в РЕ с получением метил (S)-2-(2-ацетилгидразин-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноата (1,0 г, 59% за две стадии) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 0,90 (с, 9H).

[0403] Раствор метил (S)-2-(2-ацетилгидразин-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноата (1,0 г, 4,08 ммоль, 1,0 экв.) в POCl₃ (4 мл) нагревали при 80 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь выливали в смесь льда и воды (20 мл), подщелачивали NaHCO₃ до pH = 8 и экстрагировали ЕА (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента ЕА (от 20 до 40%) в РЕ с получением метил (S)-3,3-диметил-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бутаноата (800 мг, 90%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (д, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 0,98 (с, 9H).

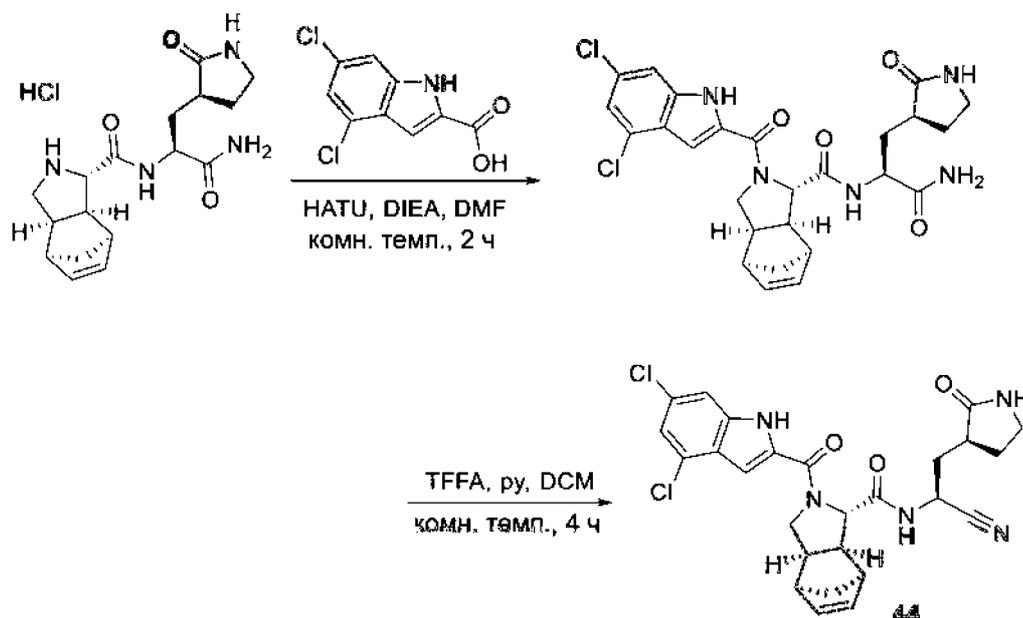
[0404] К раствору метил (S)-3,3-диметил-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бутаноата (200 мг, 0,881 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (42 мг, 1,76 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл), подкисляли насыщ. лимонной кислотой и экстрагировали ЕА (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3,3-диметил-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бутановой кислоты (170 мг, 91%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 214 [M+H]⁺.

[0405] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,272 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,0 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-3,3-диметил-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бутановую кислоту (70 мг, 0,326 ммоль, 1,2 экв.), EDC•HCl (103 мг,

0,544 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (37 мг, 0,272 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,110 мл, 0,816 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (70 мг, 49%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 528 [M+H]⁺.

[0406] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (70 мг, 0,132 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,7 мл) добавляли пиридин (0,030 мл, 0,398 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,030 мл; 0,260 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT-C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM бикарбонат аммония, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (35 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (уш. с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,93 (уш. с, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,91 (м, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,08–3,20 (м, 3H), 2,88 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,69–1,79 (м, 2H), 1,39 (с, 2H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 508 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 44
Соединение 44

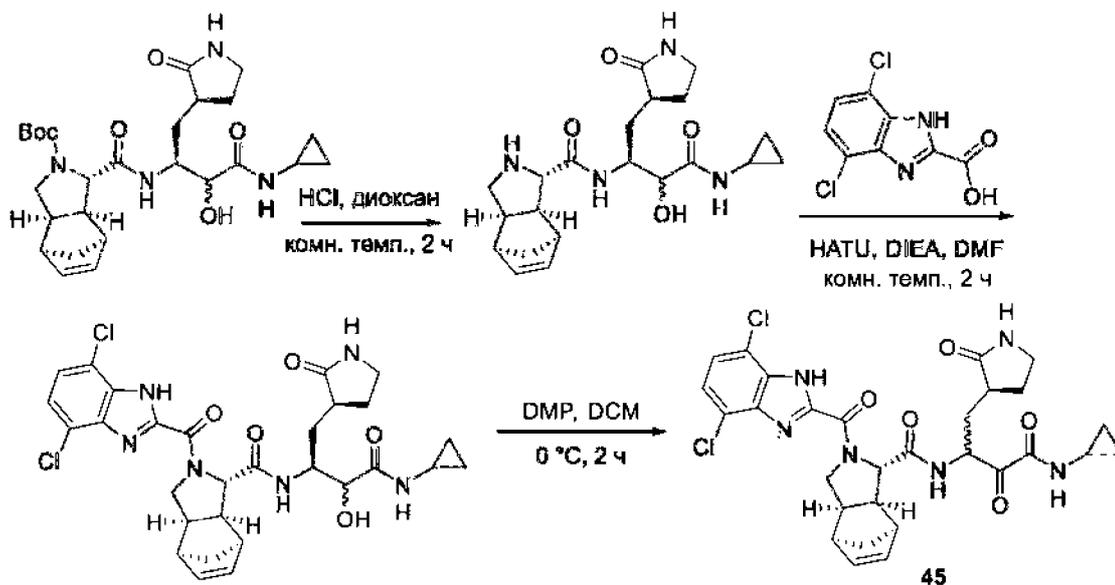


[0407] К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (83 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (149 мг, 0,39 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (272 мг, 2,1 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (100 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью вода : MeCN (2 : 1) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-2-ил)пропан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (70 мг, 40%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 544 [M+H]⁺.

[0408] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (70 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DCM

(1 мл) добавляли TFAA (37,8 мг, 0,18 ммоль, 1,4 экв.) и пиридин (35,6 мг, 0,45 ммоль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 × 3 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,2;) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (18,3 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 11,78 (уш., 1H), 8,72–9,00 (м, 1H), 7,44–7,52 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,59–6,90 (м, 1H), 6,05–6,25 (м, 2H), 4,80–5,05 (м, 1H), 4,30–4,61 (м, 1H), 3,85–4,05 (м, 1H), 3,63–3,65 (м, 1H), 3,01–3,10 (м, 3H), 2,79–2,96 (м, 3H), 2,01–2,50 (м, 3H), 1,56–1,96 (м, 2H), 1,44 (с, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 526 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 45
Соединение 45



[0409] Раствор трет-бутил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-

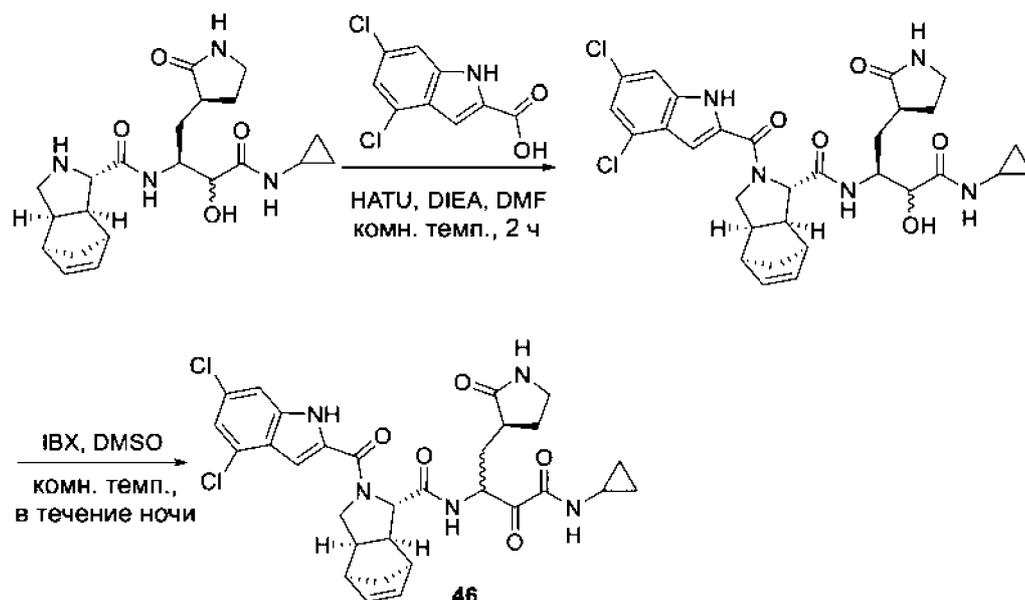
ил)карбамоил)-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2Н-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилата (400 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (8 мл, 4 М в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (300 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 403 [M+H]⁺.

[0410] К раствору 4,7-дихлор-1Н-бензо[d]имидазол-2-карбоновой кислоты (63 мг, 0,27 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (123 мг, 0,32 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (225 мг, 1,74 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (3 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 12) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4,7-дихлор-1Н-бензо[d]имидазол-2-карбонил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (80 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 615 [M+H]⁺.

[0411] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4,7-дихлор-1Н-бензо[d]имидазол-2-карбонил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DMP (165 мг, 0,39 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С в N₂. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакцию гасили раствором тиосульфата натрия (2 мл) и раствором бикарбоната натрия (2 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4,7-дихлор-1H-бензо[d]имидазол-2-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (30,4 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 613 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 46
Соединение 46

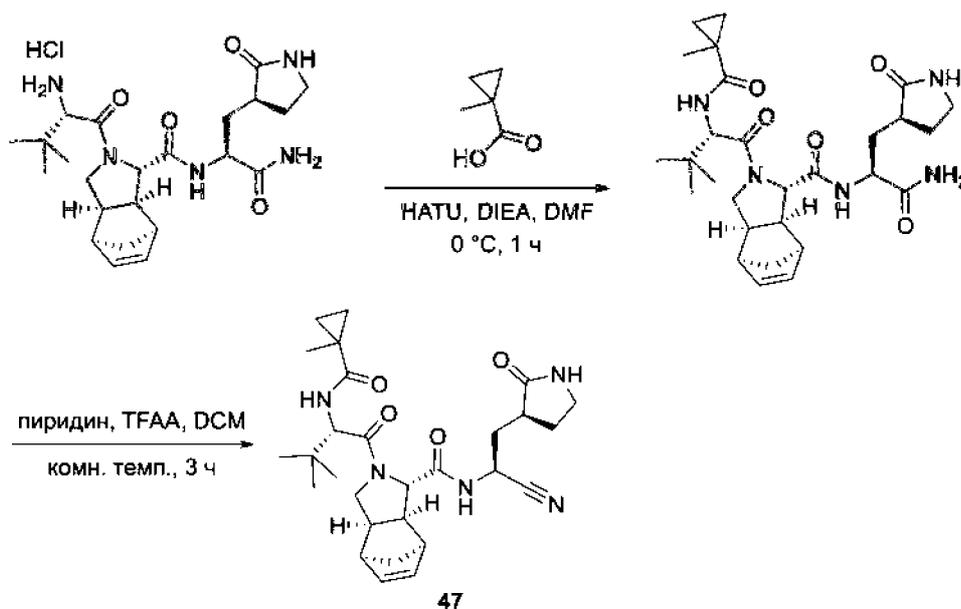


[0412] К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (126 мг, 0,55 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (246 мг, 0,65 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (450 мг, 3,48 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (200 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 12) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-

((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (70 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 614 $[M+H]^+$.

[0413] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (70 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли IBX (96 мг, 0,34 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (26,5 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 612 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 47
Соединение 47

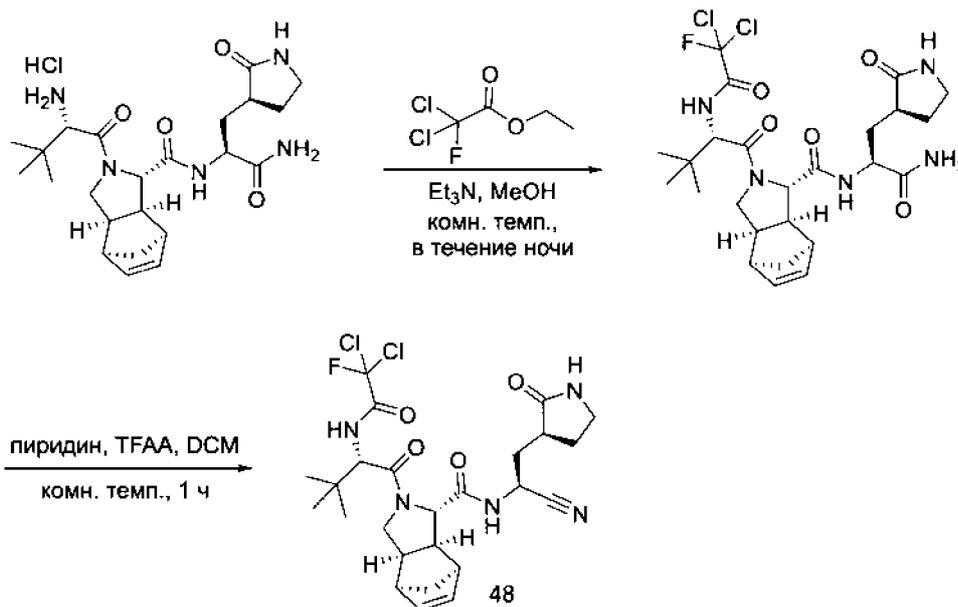


[0414] К смеси 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (36,3 мг, 0,363 ммоль, 1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (163 мг, 0,429 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (341 мг, 2,64 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (140 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид (160 мг, 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 528 [M+H]⁺.

[0415] К смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид (160 мг, 0,303 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (95,6 мг, 1,21 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (114 мг, 0,545 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 67% В в течение 7 мин, 67% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,15) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-[(1-метилциклопропил)формамидо]бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамид (27,9 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,55–8,85 (м, 1H), 7,30–7,60 (м, 1H), 6,35–6,60 (м, 1H), 5,90–6,30 (м, 2H), 4,60–5,00 (м, 1H), 4,40–4,55 (м, 1H), 3,95–4,20 (м, 1H), 3,55–3,70 (м, 1H), 3,35–

3,55 (м, 1H), 3,15–3,30 (м, 1H), 3,05–3,15 (м, 2H), 2,80–3,00 (м, 2H), 2,60–2,80 (м, 1H), 2,25–2,45 (м, 1H), 2,05–2,25 (м, 2H), 1,60–1,95 (м, 2H), 1,35–1,50 (м, 2H), 1,15–1,35 (м, 3H), 0,75–1,10 (м, 11H), 0,40–0,75 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 510 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 48
Соединение 48

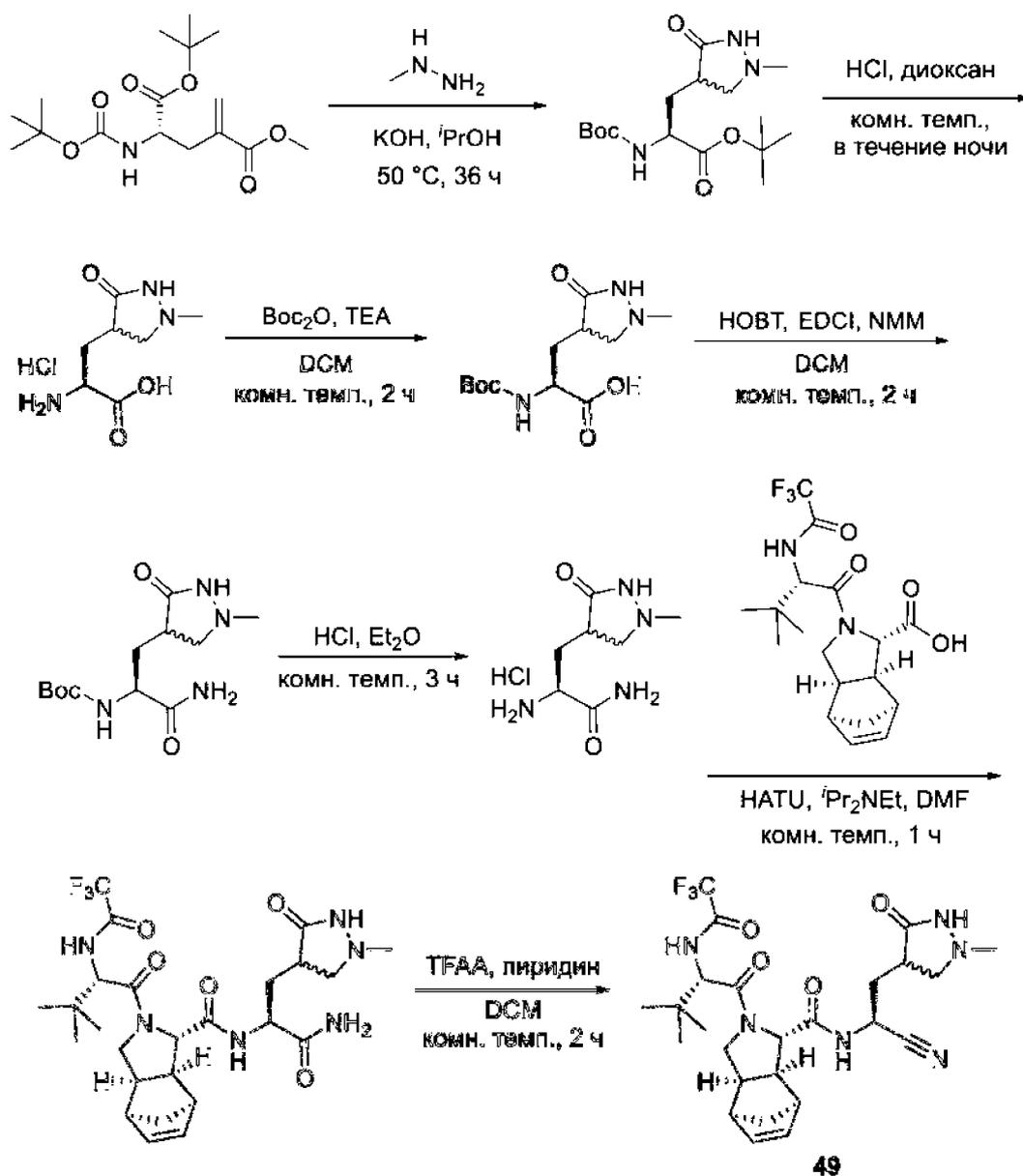


[0416] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (177 мг, 0,367 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли триэтиламин (446 мг, 4,40 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2,2-дихлор-2-фторацетат (643 мг, 3,67 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь разбавляли водой (10 мл) и доводили до pH = 6 соляной кислотой (1 M). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с Et₂O (5 мл) с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2,2-дихлор-2-фторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-

оксопирролидин-3-ил]пропанамида (75,0 мг, 33%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 574[M+H]⁺.

[0417] К смеси (2S)-2-{{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2,2-дихлор-2-фторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (75,0 мг, 0,131 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (41,0 мг, 0,524 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (49,0 мг, 0,236 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kinetex EVO C18, 21,2 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5,55 мин) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-2-(2,2-дихлор-2-фторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамида (28,3 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,60–8,90 (м, 1H), 7,90–8,20 (м, 1H), 7,30–7,62 (м, 1H), 5,90–6,25 (м, 2H), 4,65–5,00 (м, 1H), 4,40–4,52 (м, 1H), 3,95–4,23 (м, 1H), 3,56–3,75 (м, 1H), 3,35–3,55 (м, 1H), 3,08–3,30 (м, 2H), 2,98–3,05 (м, 1H), 2,78–2,97 (м, 2H), 2,63–2,77 (м, 1H), 2,30–2,45 (м, 1H), 2,05–2,29 (м, 2H), 1,62–1,93 (м, 2H), 1,30–1,50 (м, 2H), 0,73–1,15 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 556 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 49
Соединение 49



[0418] К смеси 1-(трет-бутил) 5-метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентандиоата (5,0 г, 15,2 ммоль, 1,0 экв.) в изо-PrOH (50 мл) добавляли метилгидразин (3,50 г, 75,9 ммоль, 5,0 экв.) и гидроксид калия (42,6 мг, 0,759 ммоль, 0,05 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 36 ч при 50 °C и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (90%–

100%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли на колонке для препаративной ахиральной СФХ-ВЭЖХ (колонка: GreenSep Basic, 3 × 15 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,1% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 75 мл/мин; градиент: изократический 13% В; температура колонки (°C): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 1,56; время удерж. 2 (мин): 3,85; растворитель образца: MeOH--ВЭЖХ; объем введенной пробы: 1,5 мл); с получением трет-бутил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)пропаноат (1,75 г, 33%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,31–5,58 (м, 1H), 4,13–4,25 (м, 1H), 3,40–3,65 (м, 1H), 2,85–2,99 (м, 2H), 2,66–2,67 (м, 3H), 2,02–2,38 (м, 1H), 1,75–1,93 (м, 1H), 1,46–1,51 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 344 [M+H]⁺.

[0419] К раствору трет-бутил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)пропаноата (800 мг, 2,33 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли хлороводород (8 мл, 9 М в H₂O). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида (S)-2-амино-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)пропановой кислоты (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 188 [M+H]⁺.

[0420] К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)пропановой кислоты (500 мг, 2,23 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (537 мг, 2,46 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (679 мг, 6,71 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM и доводили до pH = 6 с помощью HCl (1 М). Смесь экстрагировали CHCl₃ : изо-PrOH (4 : 1) (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)пропановой кислоты (400 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 288 [M+H]⁺.

[0421] К смеси (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((R)-1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)пропановой кислоты (400 мг, 1,39 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8 мл)

добавляли 1-гидроксибензотриазол (225 мг, 1,67 ммоль, 1,2 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (294 мг, 1,53 ммоль, 1,1 экв.), аммиак (0,04 мл, 0,280 ммоль, 2,0 экв., 7 М в MeOH) и N-метилморфлин (422 мг, 4,18 ммоль, 3,0 экв.), перемешанные при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали CHCl₃ : изо-PrOH (4 : 1) (5 × 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (12%) с получением трет-бутил ((S)-1-амино-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (110 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,87–6,99 (м, 2H), 5,85–5,99 (м, 2H), 4,36–4,42 (м, 1H), 3,38–3,56 (м, 1H), 2,84–3,14 (м, 2H), 2,64–2,68 (м, 3H), 1,94–2,16 (м, 2H), 1,45–1,48 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 287[M+H]⁺.

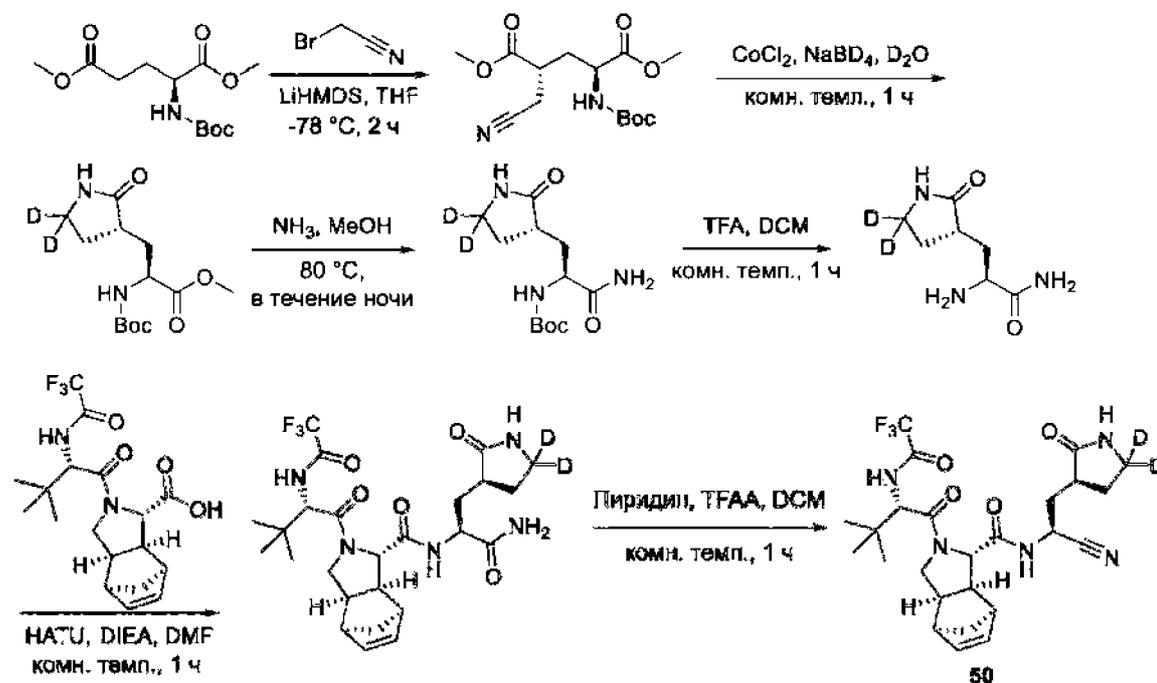
[0422] Смесь трет-бутил ((S)-1-амино-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (110 мг, 0,384 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (3 мл, 2 М в диэтиловом эфире) перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((R)-1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)пропанамида гидрохлорида (70 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 187 [M+H]⁺.

[0423] К смеси (1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (129 мг, 0,330 ммоль, 1,1 экв.) в диметилформамиде (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (137 мг, 0,360 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (232 мг, 1,80 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин добавляли (S)-2-амино-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)пропанамида гидрохлорид (70 мг, 0,300 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-

карбоксамид (50,0 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 557 [M+H]⁺.

[0424] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-3-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (50,0 мг, 0,090 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (28,4 мг, 0,360 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (32,1 мг, 0,153 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 39% В до 69% В в течение 7 мин, 69% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,18;) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-(1-метил-3-оксопиразолидин-4-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (12,6 мг, 25%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 539 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 50
Соединение 50



[0425] К смеси 1,5-диметил (2S,4R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пентандиоата (60,0 г, 217 ммоль, 1,0 экв.) в THF (500 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (80,2 г, 479 ммоль, 2,2 экв.) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли 2-бромацетонитрил (28,7 г, 239 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в азоте. Реакцию гасили метанолом (200 мл) и соляной кислотой (300 мл, 2 М). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА: РЕ (1: 1) с получением 1,5-диметил (2S,4R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(цианометил)пентандиоата (41,4 г, 57%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0426] К перемешиваемой смеси 1,5-диметил (2S,4R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(цианометил)пентандиоата (1,50 г, 4,77 ммоль, 1,0 экв.) и хлорида кобальта (II) (1,24 г, 9,54 ммоль, 2,0 экв.) в D_2O (15 мл) добавляли бородейтерид

натрия (2,00 г, 47,7 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 20) с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)пропаноата (190 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,53–7,73 (м, 1H), 7,28–7,49 (м, 1H), 3,96–4,11 (м, 1H), 3,54–3,71 (м, 3H), 2,20–2,32 (м, 1H), 2,07–2,18 (м, 1H), 1,91–2,06 (м, 1H), 1,50–1,70 (м, 2H), 1,30–1,44 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 189 [M+H]⁺.

[0427] Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)пропаноат (190 мг, 0,659 ммоль, 1,0 экв.) перемешивали с NH₃ в MeOH (10 мл, 7 M NH₃ в MeOH). Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C и затем концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)пропан-2-ил)карбамата (140 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 274 [M+H]⁺.

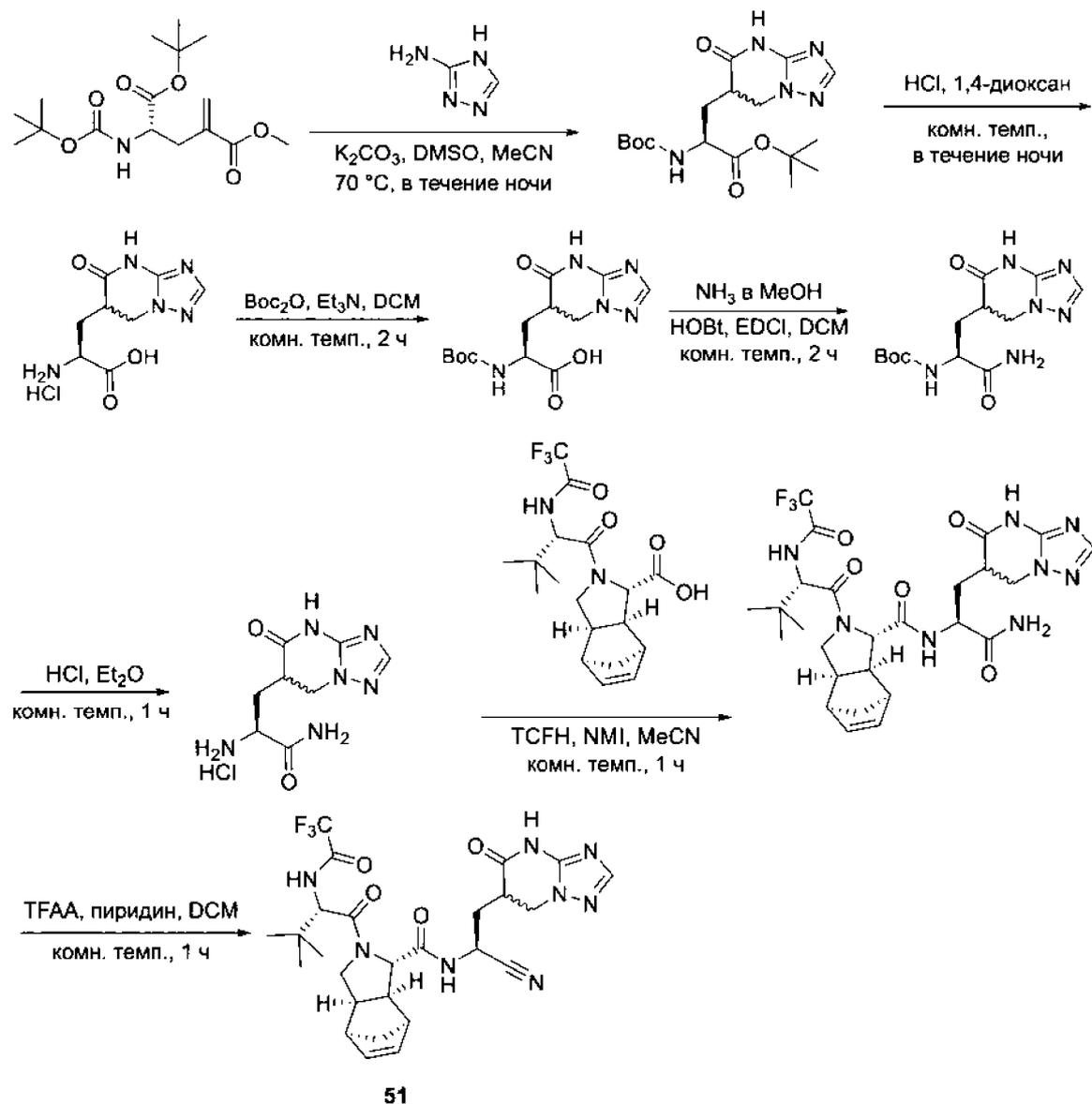
[0428] К перемешиваемой смеси трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)пропан-2-ил)карбамата (140 мг, 0,512 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)пропанамида (88 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 174 [M+H]⁺.

[0429] К перемешиваемой смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (217 мг, 0,559 ммоль, 1,1 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (231 мг, 0,610 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (525 мг, 4,06 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °C добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)пропанамида (88,0 мг, 0,508 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (15 мл). Смесь

экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (9 : 91) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (170 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

[0430] К перемешиваемой смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (170 мг, 0,313 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли пиридин (98,9 мг, 1,25 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (111 мг, 0,532 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 75% В в течение 7 мин, 75% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,42) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил-5,5-d2)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (58,6 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,73–9,09 (м, 1H), 8,30–8,72 (м, 1H), 7,29–7,62 (м, 1H), 5,91–6,29 (м, 2H), 4,80–5,01 (м, 1H), 4,40–4,75 (м, 1H), 3,92–4,25 (м, 1H), 3,56–3,79 (м, 1H), 3,30–3,55 (м, 1H), 3,00–3,05 (м, 1H), 2,89–2,99 (м, 2H), 2,60–2,88 (м, 1H), 2,30–2,40 (м, 1H), 2,00–2,29 (м, 2H), 1,60–1,93 (м, 2H), 1,19–1,53 (м, 2H), 0,70–1,15 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 526 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 51
Соединение 51



[0431] К смеси 1-трет-бутил 5-метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метиленпентандиоата (1,00 г, 3,04 ммоль, 1 экв.) в DMSO (5 мл) / MeCN (5 мл) добавляли 2-амино-1,3,4-триазол (383 мг, 4,55 ммоль, 1,5 экв.) и карбонат калия (634 мг, 4,55 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (7 : 3) с получением трет-бутил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}пропаноата (620 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,42–11,53 (м, 1H), 7,67–7,75 (м, 1H), 7,19–7,32 (м, 1H), 4,30–4,42 (м, 1H), 3,88–4,14 (м, 2H), 2,88–3,04 (м, 1H), 2,18–2,29 (м, 1H), 1,52–1,88 (м, 1H), 1,31–1,48 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 382 [M+H]⁺.

[0432] К смеси трет-бутил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}пропаноата (900 мг, 2,36 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли соляную кислоту (15 мл, 9 М). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида (2S)-2-амино-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}пропановой кислоты (616 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 226 [M+H]⁺.

[0433] К смеси гидрохлорида (2S)-2-амино-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}пропановой кислоты (616 мг, 2,35 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,43 г, 14,1 ммоль, 6,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,03 г, 4,71 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM. Остаток разбавляли водой (30 мл) и доводили до pH = 6 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали IPA : хлороформ (1 : 4, 3 × 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}пропановой кислоты (768 мг, неочищенная) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 270 [M-56+H]⁺.

[0434] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}пропановой кислоты (384 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли 1-гидроксibenзотриазол (191 мг, 1,42 ммоль, 1,2 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (249 мг, 1,30 ммоль, 1,1 экв.) и аммиак (1,69 мл, 11,8 ммоль, 10,0 экв., 7 М в MeOH). Смесь перемешивали в

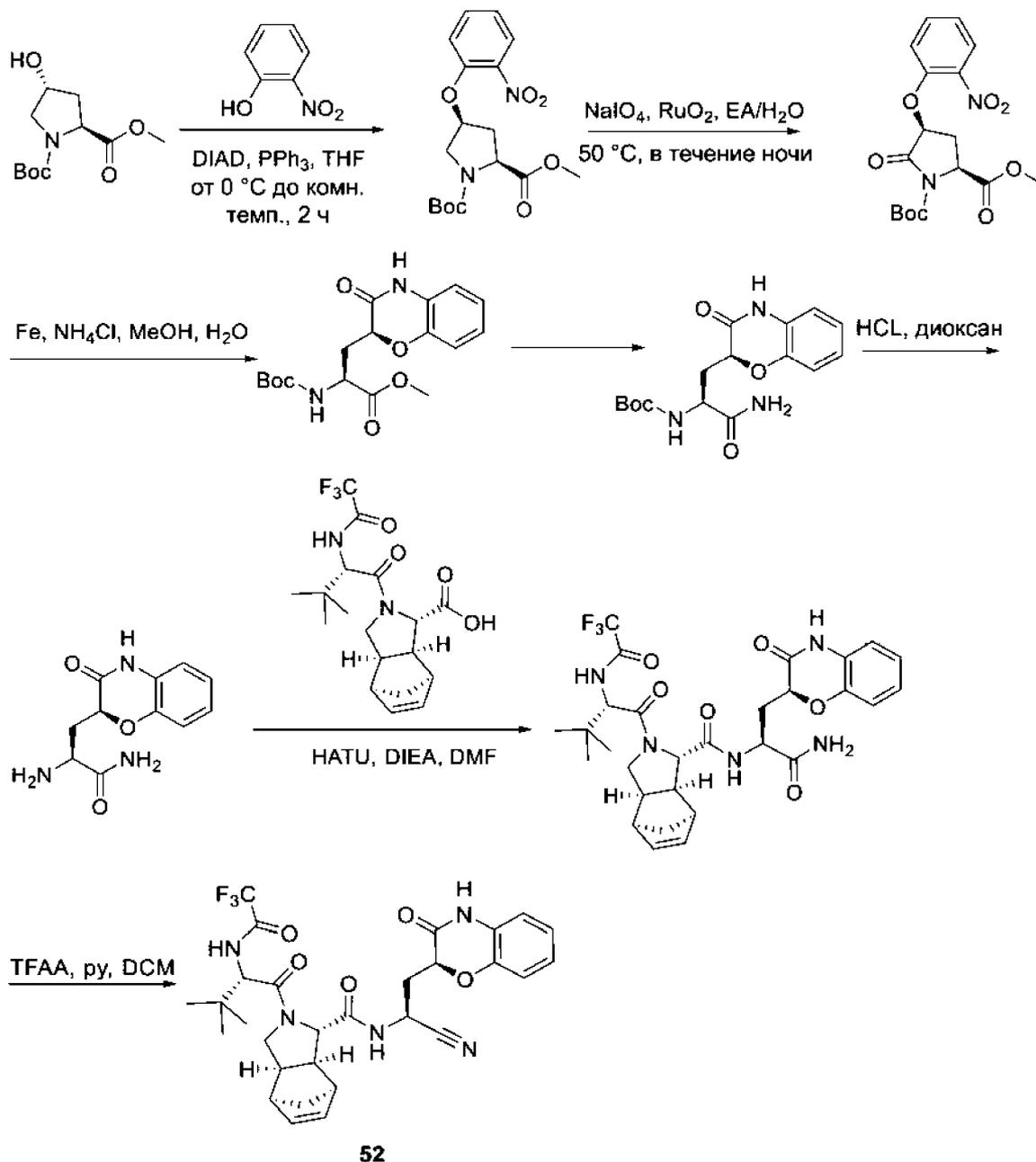
течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали IPA : хлороформ (1 : 4, 3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (11 : 89) с получением трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-ил}этил]карбамата (60,0 мг, 14%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,41–11,51 (м, 1H), 7,69–7,75 (м, 1H), 7,29–7,40 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,94–7,02 (м, 1H), 4,31–4,50 (м, 1H), 3,94–4,06 (м, 2H), 2,82–2,98 (м, 1H), 2,09–2,34 (м, 1H), 1,53–1,79 (м, 1H), 1,27–1,48 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 269 [M-56+H]⁺.

[0435] Смесь трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-ил}этил]карбамата (60,0 мг, 0,185 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (3 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-ил}пропанамида гидрохлорида (48,0 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 225 [M+H]⁺.

[0436] К смеси (2S)-2-амино-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-ил}пропанамида гидрохлорида (48,0 мг, 0,184 ммоль, 1,0 экв.), (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (72,0 мг, 0,184 ммоль, 1,0 экв.) и N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (67,0 мг, 0,239 ммоль, 1,3 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли N-метилимидазол (151 мг, 1,84 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-{5-оксо-4H,6H,7H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-ил}пропанамида (80,0 мг, 68%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0437] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-{5-оксо-4Н,6Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}пропанамида (80,0 мг, 0,135 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (43,0 мг, 0,540 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (42,0 мг, 0,203 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 67% В в течение 7 мин, 67% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5 мин) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-{5-оксо-4Н,6Н,7Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамида (23,5 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 577[M+H]⁺.

ПРИМЕР 52
Соединение 52



[0438] Соединение 52 получали в соответствии с вышеописанной схемой синтеза. К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (20,0 г, 81,5 ммоль, 1,0 экв.), о-нитрофенола (11,3 г, 81,5 ммоль, 1,0 экв.) и трифенилфосфина (25,7 г, 97,8 ммоль, 1,2 экв.) в THF (300 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (19,8 г, 97,9 ммоль, 1,2 экв.), перемешанный при 0 °C в

азоте. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (45 : 100) с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-нитрофеноксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (23 г, 76%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,83–7,87 (м, 1H), 7,49–7,57 (м, 1H), 7,05–7,11 (м, 1H), 6,94–6,97 (м, 1H), 4,97–5,03 (м, 1H), 4,47–4,65 (м, 1H), 3,71–3,89 (м, 5H), 2,47–2,65 (м, 2H), 1,41–1,52 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 367 [M+H]⁺.

[0439] Раствор периодата натрия (21,0 г, 98,3 ммоль, 7,2 экв.) и оксида рутения (IV) (1,03 г, 6,82 ммоль, 0,5 экв.) в H₂O (150 мл) перемешивали в течение 5 мин при комн. темп. в азоте. Затем добавляли 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-нитрофеноксипирролидин-1,2-дикарбоксилат (5,00 г, 13,6 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (150 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором бисульфата натрия (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (46 : 100) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 70% В в течение 7 мин; 254 нм; время удерж.: 5,30 мин) с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-нитрофеноксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (650 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,83–7,86 (м, 1H), 7,54–7,64 (м, 2H), 7,12–7,17 (м, 1H), 4,90–4,94 (м, 1H), 4,67–4,71 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,78–2,87 (м, 1H), 2,45–2,54 (м, 1H), 1,49–1,59 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 381 [M+H]⁺.

[0440] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-нитрофеноксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (650 мг, 1,71 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (8 мл) и

H₂O (2 мл) добавляли железо (477 мг, 8,55 ммоль, 5,0 экв.) и хлорид аммония (219 мг, 4,10 ммоль, 2,4 экв.). Смесь перемешивали в течение 24 ч при 70 °С. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (3 × 50 мл). Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)пропаноата (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,72–10,77 (м, 1H), 7,25–7,49 (м, 1H), 6,70–7,00 (м, 4H), 4,44–4,74 (м, 1H), 4,03–4,30 (м, 1H), 3,51–3,70 (м, 3H), 1,98–2,22 (м, 2H), 1,25–1,57 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 351 [M+H]⁺.

[0441] Смесь метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)пропаноата (500 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) в аммиаке (8 мл, 7 М в метаноле) перемешивали в течение ночи при 70 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (460 мг, неочищенный) в виде красного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 336 [M+H]⁺.

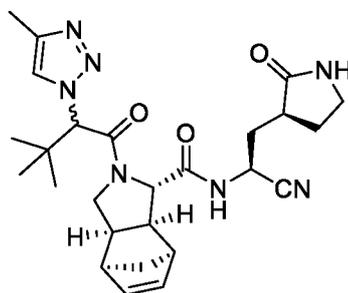
[0442] К смеси трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (300 мг, 0,895 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли хлороводород (6 мл, 4 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)пропанамида гидрохлорида (250 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 236 [M+H]⁺.

[0443] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (357 мг, 0,920 ммоль, 1,0 экв.) и диметилформамида (10 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (385 мг, 1,01 ммоль, 1,1 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (714 мг, 5,52 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин добавляли (S)-2-амино-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)пропанамида гидрохлорид (250 мг, 0,920 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем

очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (430 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 606 [M+H]⁺.

[0444] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (250 мг, 0,413 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (131 мг, 1,65 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (130 мг, 0,619 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 38% В до 58% В в течение 7 мин, 58% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6,4;) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-2-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (101,6 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 10,55–10,56 (м, 1H), 8,70–8,93 (м, 2H), 6,86–6,99 (м, 4H), 5,95–6,16 (м, 2H), 5,04–5,06 (м, 1H), 4,44–4,82 (м, 2H), 4,01–4,16 (м, 1H), 3,62–3,70 (м, 1H), 3,40–3,49 (м, 1H), 2,95–3,05 (м, 2H), 2,82–2,94 (м, 2H), 2,75–2,80 (м, 1H), 2,20–2,39 (м, 1H), 1,31–1,46 (м, 2H), 0,74–0,96 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 588 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 53
Соединение 53



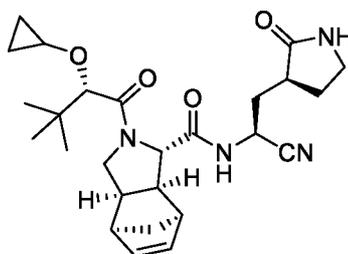
[0445] Соединение 53 получали аналогично описанному для соединения 42 с использованием метил (S)-3,3-диметил-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутаноата вместо метил (S)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутаноата. ^1H ЯМР (500 МГц, 365K, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,62–8,78 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,36 (уш. с, 1H), 6,21 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 5,51 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,92 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,07–3,24 (м, 4H), 2,89–3,09 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,33–2,42 (м, 1H), 2,10–2,29 (м, 4H), 1,67–1,88 (м, 2H), 1,31–1,35 (м, 2H), 0,91–0,95 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 492 [M-H].

[0446] Метил (S)-3,3-диметил-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутаноат: К раствору 4-метилбензолсульфоногидразида (1,57 г, 8,46 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (4,0 мл) добавляли 1,1-диметоксипропан-2-он (1,0 г, 8,46 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и затем разбавляли водой (100 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. Осадок фильтровали и сушили в высоком вакууме с получением N'-(1,1-диметоксипропан-2-илиден)-4-метилбензолсульфоногидразида (800 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.

[0447] Раствор N'-(1,1-диметоксипропан-2-илиден)-4-метилбензолсульфоногидразида (0,800 г, 2,89 ммоль, 1,0 экв.), метил (S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата (0,400 г, 2,79 ммоль, 1,0 экв.) и NEt_3 (0,428 мл, 3,07 ммоль, 1,1 экв.) в MeOH (16 мл) нагревали при 75 °C в течение 18 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EA (3 \times 100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 15% EA в PE в качестве элюента с получением метил (S)-3,3-диметил-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутаноата (0,500 г, 84%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн 7,78 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,02 (с, 9H).

ПРИМЕР 54
Соединение 54



[0448] Соединение 54 получали аналогично описанному для соединения 42 с использованием (S)-2-циклопропокси-3,3-диметилбутановой кислоты вместо (S)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутановой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, 362K, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (д, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,17 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,12 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,93–3,00 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,12–2,18 (м, 2H), 1,68–1,77 (м, 2H), 1,43 (м, 2H), 0,82 (с, 9H), 0,33–0,57 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 467 [M-H].

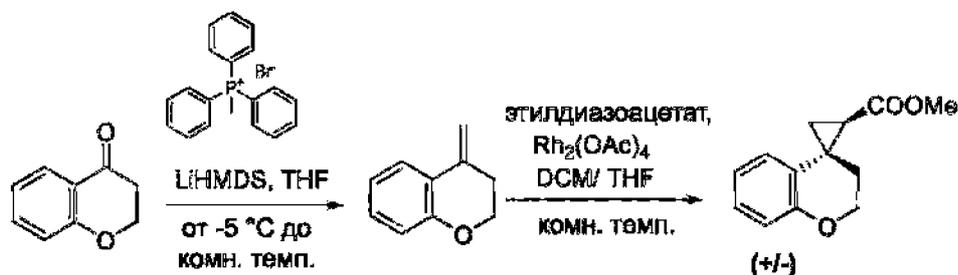
[0449] (S)-2-циклопропокси-3,3-диметилбутановая кислота: смесь метил (S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутаноата (2,0 г, 13,7 ммоль, 1,0 экв.), димера хлор-1,5-циклооктадиен иридия (I) (453 мг, 0,674 ммоль, 0,05 экв.), карбоната натрия (870 мг, 8,21 ммоль, 0,6 экв.) и винилацетата (5 мл, 54,8 ммоль, 4,0 экв.) в толуоле (20 мл) нагревали при 100 °С в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 5 до 10%) в РЕ с получением метил (S)-3,3-диметил-2-(винилокси)бутаноата (900 мг, 40%) в виде бледно-желтой жидкости.

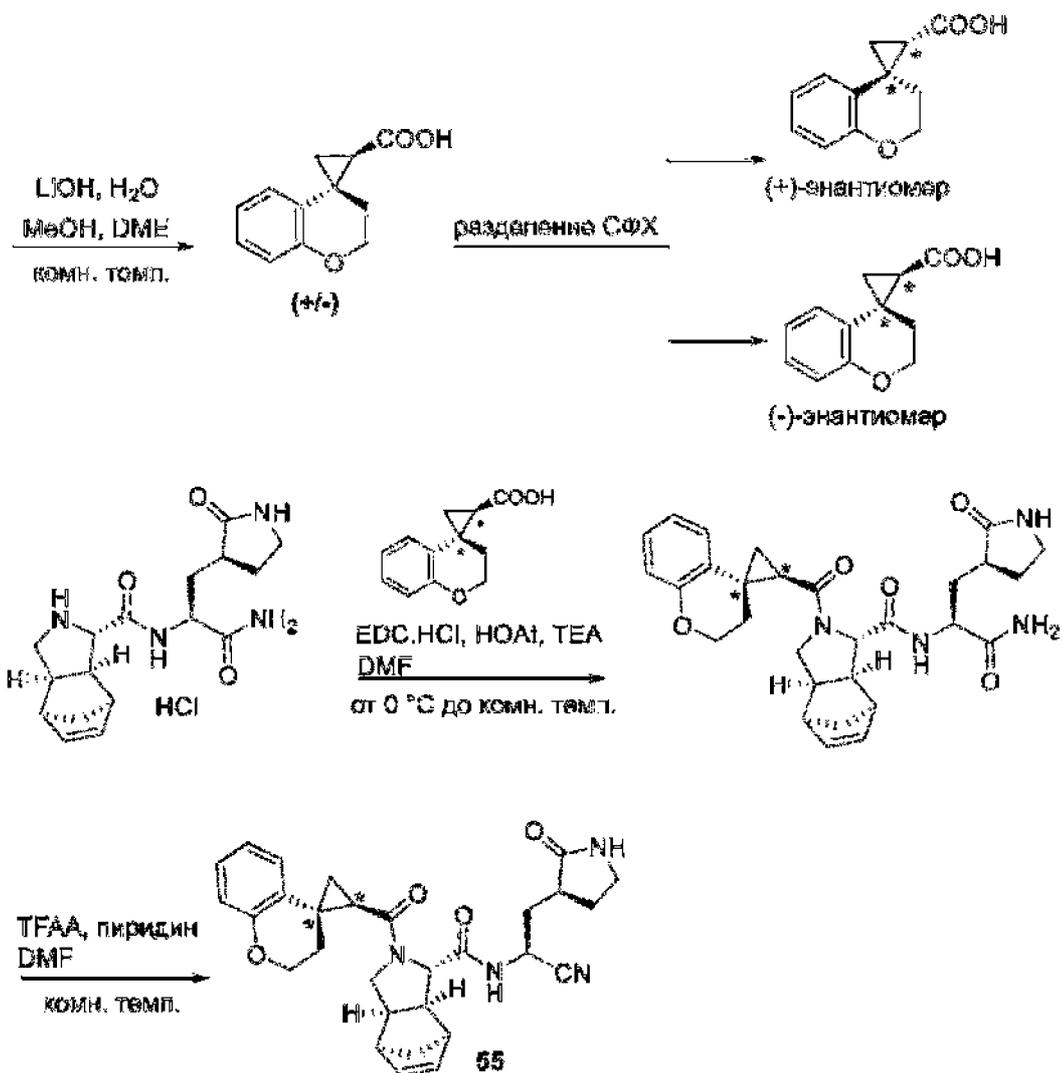
[0450] К раствору метил (S)-3,3-диметил-2-(винилокси)бутаноата (1,0 г, 5,81 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли 1 М раствор диэтилцинка в THF (14,53 мл, 14,53 ммоль, 2,5 экв.), а затем дийодметан (2,3 мл, 29,1 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением холодной воды (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (10 мл), сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 15 до 20%) в РЕ с получением метил (S)-2-циклопропокси-3,3-диметилбутаноата (700 мг, 65%) в виде бледно-желтой жидкости.

[0451] К раствору метил (S)-2-циклопропокси-3,3-диметилбутаноата (400 мг, 2,15 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,3 мл), MeOH (1,3 мл) и воде (1,3 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (180 мг, 4,30 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остатки собирали водой, подкисляли насыщ. раствором лимонной кислоты и экстрагировали 10% MeOH/DCM (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-циклопропокси-3,3-диметилбутановой кислоты (70 мг, 97%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,59 (уш. с, 1H), 3,46 (с, 1H), 3,26 (м, 1H), 0,87 (с, 9H), 0,57 (м, 1H), 0,31–0,50 (м, 3H).

ПРИМЕР 55
Соединение 55





Хиральные центры, отмеченные знаком *, заданы ориентировочно.

[0452] К суспензии метилтрифенилфосфония бромида (14,5 г, 40,5 ммоль, 1,2 экв.) в THF (50 мл), охлажденной при 0 °C, добавляли 1 М LiHMDS в THF (40,5 мл, 40,5 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. После охлаждения до -5 °C по каплям добавляли раствор хроман-4-она (5,0 г, 33,8 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч. Реакционную массу гасили добавлением насыщ. NH₄Cl (100 мл). Водную фазу экстрагировали EA (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 20 до 25%) в PE с получением 4-метилхромана (3,1 г, 63%) в виде бесцветной жидкости.

[0453] К раствору 4-метилхромана (2,1 г, 14,4 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (64 мг, 0,142 ммоль, 0,01 экв.) в DCM (8,8 мл) добавляли раствор этилдиазоацетата (3,8 мл, 35,9 ммоль, 2,5 экв.) в THF (4,2 мл) в течение периода 1 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 3 до 5%) в PE и препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT-C18 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В в течение 8 мин) с получением транс-этил спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоксилата (800 мг, 24%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,07–7,14 (м, 1H), 6,81–6,89 (м, 2H), 6,75–6,78 (м, 1H), 4,20–4,28 (м, 1H), 3,98–4,15 (м, 3H), 1,98–2,12 (м, 3H), 1,65–1,72 (м, 1H), 1,44 (т, 1H), 1,18 (т, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (также получали цис-этил спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоксилат (500 мг)).

[0454] К раствору транс-этил спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоксилата (800 мг, 3,44 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3,5 мл), DME (3,5 мл) и воде (1,4 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли LiOH (289 мг, 6,89 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Добавляли 10% лимонную кислоту (15 мл). Смесь экстрагировали EA (4 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоновой кислоты (690 мг, 98%) в виде белого твердого вещества.

[0455] Транс-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоновую кислоту (690 мг) очищали препаративной СФХ с использованием следующих условий: колонка: Chiralcel OJ-H, 30 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 90 г/мин; градиент: изократический 20% В; температура колонки: 30 °C; противодавление: 100 бар. В результате очистки получали (2'S*,4R*)-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоновую кислоту (270 мг) и (2'R*,4S*)-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоновую кислоту (280 мг).

[0456] (2'S*,4R*)-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоновая кислота: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,41 (уш. с, 1H), 7,05–7,12 (м, 1H), 6,82–6,87 (м, 2H), 6,76 (д, 1H), 4,28–4,30 (м, 1H), 4,00–4,08 (м, 1H), 1,98–2,08 (м, 3H), 1,60–1,65 (м, 1H), 1,39 (т,

1H). $[\alpha]_D^{25}$: +311,7° (с 0,1, MeOH). СФХ: Chiralcel OJ-H, 4,6 × 250 мм, 3 мкм, 30 °С, соразтворитель: MeOH, выдерживание 5 мин при 20%, вр. удерж.: 1,29 мин.

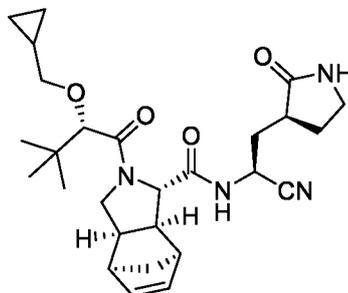
[0457] (2'R*,4S*)-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоновая кислота: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,38 (уш. с, 1H), 7,05–7,12 (м, 1H), 6,82–6,87 (м, 2H), 6,76 (д, 1H), 4,28–4,30 (м, 1H), 4,00–4,08 (м, 1H), 1,98–2,08 (м, 3H), 1,60–1,65 (м, 1H), 1,39 (т, 1H). $[\alpha]_D^{25}$: -321,8° (с 0,1, MeOH). СФХ: Chiralcel OJ-H, 4,6 × 250 мм, 3 мкм, 30 °С, соразтворитель: MeOH, выдерживание 5 мин при 20%, вр. удерж.: 1,76 мин.

[0458] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорида (120 мг, 0,325 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,2 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (2'R*,4S*)-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбоновую кислоту (65 мг, 0,318 ммоль, 1,0 экв.), EDC•HCl (122 мг, 0,637 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (43 мг, 0,320 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,170 мл, 1,28 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 5 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((2'R*,4S*)-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (110 мг, 65%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

[0459] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((2'R*,4S*)-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (90 мг, 0,174 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,9 мл) добавляли пиридин (0,042 мл, 0,521 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,040 мл; 0,390 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM и флэш-хроматографией на геле C18 с использованием градиента ACN (от 30 до

40%) в воде с получением (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-*N*-((*S*)-1-циано-2-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((2'*R**,4*S**)-спиро[хроман-4,1'-циклопропан]-2'-карбонил)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-1*H*-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (30 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, 365K, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (уш. с, 1H), 7,29–7,46 (м, 1H), 6,95–7,10 (м, 1H), 6,62–6,88 (м, 3H), 6,25–6,00 (м, 2H), 4,35–4,92 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,91–4,12 (м, 2H), 3,75 (м, 1H), 3,10–3,40 (м, 4H), 2,70–2,95 (м, 3H), 2,38 (м, 1H), 1,90–2,22 (м, 4H), 1,68–1,86 (м, 3H), 1,40 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 501 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 56
Соединение 56

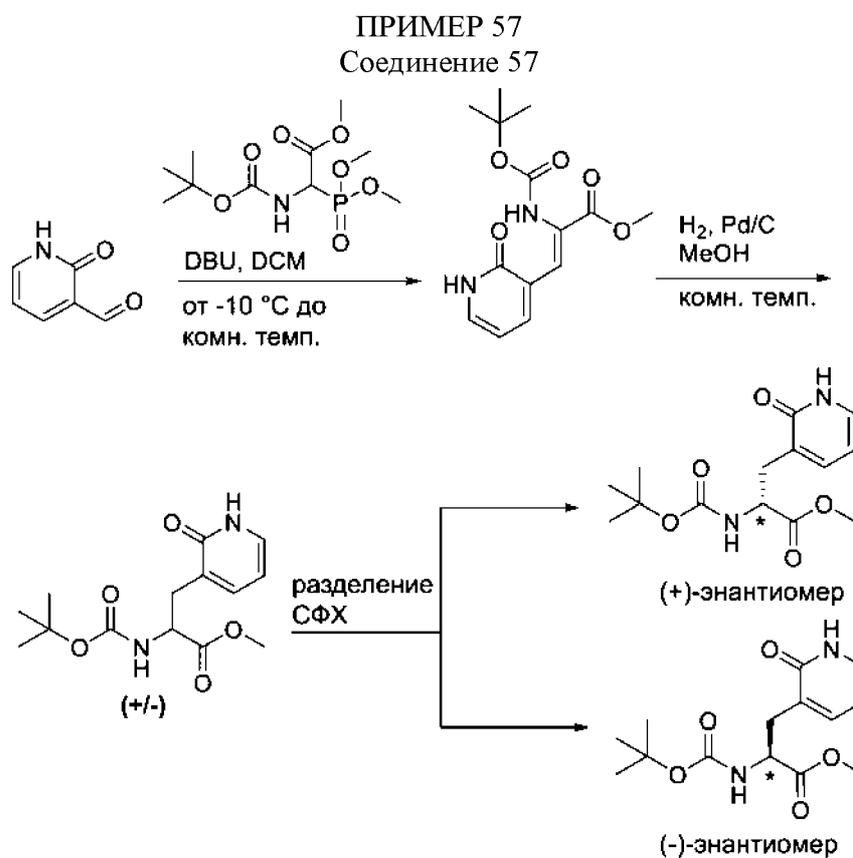


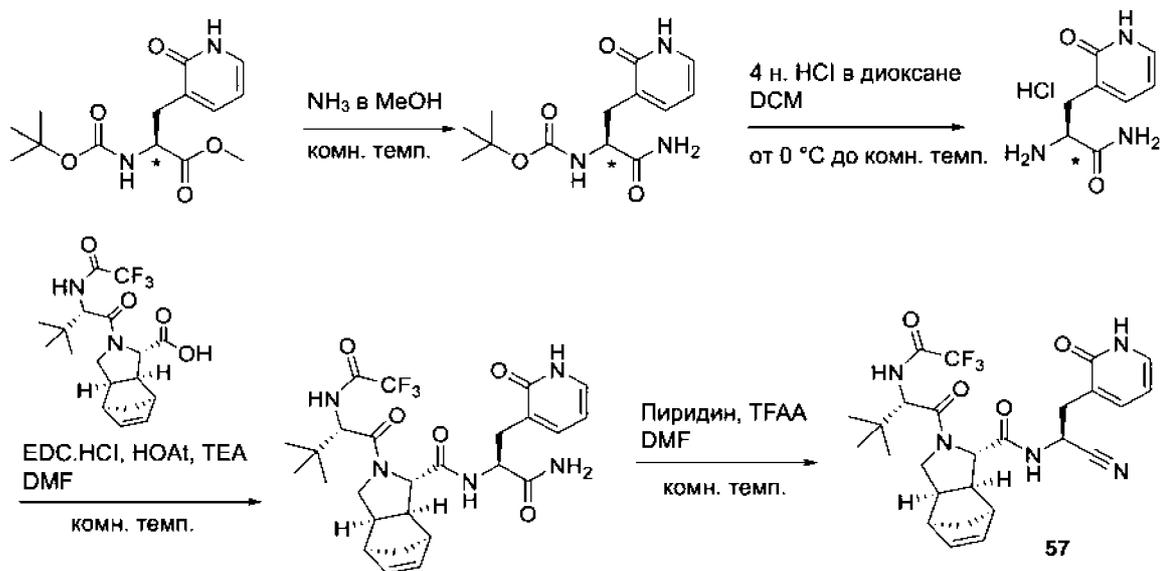
[0460] Соединение 56 получали аналогично описанному для соединения 42 с использованием (*S*)-2-(циклопропилметокси)-3,3-диметилбутановой кислоты вместо (*S*)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)бутановой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, 363K, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (уш. с, 1H), 7,34–7,50 (м, 1H), 6,05–6,18 (м, 2H), 4,91 (м, 1H), 4,00–4,12 (м, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,05–3,25 (м, 5H), 2,90–3,00 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,17 (м, 2H), 1,68–1,84 (м, 2H), 1,43 (м, 2H), 1,00 (м, 1H), 0,90 (м, 9H), 0,40–0,50 (м, 2H), 0,10–0,22 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 483 [M+H]⁺.

[0461] (*S*)-2-(циклопропилметокси)-3,3-диметилбутановая кислота: К раствору метил (*S*)-2-гидрокси-3,3-диметилбутаноата (100 мг, 0,684 ммоль, 1,0 экв.) и (бромметил)циклопропана (0,140 мл, 1,37 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (1 мл), охлажденному при 0 °С, порциями добавляли NaH (30 мг, 0,750 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 ч. Реакцию гасили добавлением холодной воды (5 мл). Смесь экстрагировали Et₂O (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с

использованием градиента Et₂O (от 5 до 10%) в пентане с получением метил (S)-2-(циклопропилметокси)-3,3-диметилбутаноата (30 мг, 22%) в виде бесцветной жидкости.

[0462] К раствору метил (S)-2-(циклопропилметокси)-3,3-диметилбутаноата (350 мг, 1,75 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,5 мл), MeOH (1,5 мл) и воде (0,4 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (221 мг, 5,25 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 8 ч. Смесь разбавляли EA (3 мл) и водой (2 мл), а затем подкисляли 1 н. HCl. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EA (2 × 5 мл). Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-(циклопропилметокси)-3,3-диметилбутановой кислоты (100 мг, 36%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (уш. с, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,26–3,35 (м, 1H), 3,09–3,15 (м, 1H), 0,95–1,02 (м, 1H), 0,92 (с, 9H), 0,40–0,50 (м, 2H), 0,12–0,22 (м, 2H).





[0463] К раствору метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(диметоксифосфорил)ацетата **1** (1,5 г, 12,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл), охлажденному при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляли DBU (2,2 мл, 14,6 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, добавляли 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегид (4,34 г, 14,6 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (2×20 мл). Органические фазы отделяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)акрилата (1,5 г, 42%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0464] К раствору метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)акрилата (1,5 г, 5,10 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли 10% Pd/C (1,0 г). Смесь перемешивали в течение 3 ч под давлением водородной пневмокамеры и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропаноата (1,4 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

[0465] Метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропаноат (1,2 г) очищали препаративной СФХ с использованием следующих условий: колонка: Chiralpak-IG, 25 × 200 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 100 г/мин; градиент: изократический 15% В; температура колонки: 30 °С; противодействие: 110 бар. В результате очистки получали метил (R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропаноат (500 мг) и метил (S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропаноат (480 мг).

[0466] Метил (R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропаноат: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (с, 1H), 7,22–7,31 (м, 3H), 6,12 (т, 1H), 4,24–4,29 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,87 (дд, 1H), 2,54–2,60 (м, 1H), 1,20–1,37 (м, 9H). [α]²⁵_D: +70,2° (с 0,1, MeOH). СФХ: Chiralpak-IG, 4,6 × 150 мм, 3 мкм, 30 °С, соразтворитель: 0,5% DEA в MeOH, выдерживание 12 мин при 20%, вр. удерж.: 1,74 мин.

[0467] Метил (S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропаноат: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,22–7,31 (м, 3H), 6,12 (т, 1H), 4,24–4,29 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,87 (дд, 1H), 2,58 (дд, 1H), 1,23–1,33 (м, 9H). [α]²⁵_D: -97,9° (с 0,1, MeOH). СФХ: Chiralpak-IG, 4,6 × 150 мм, 3 мкм, 30 °С, соразтворитель: 0,5% DEA в MeOH, выдерживание 12 мин при 20%, вр. удерж.: 3,73 мин.

[0468] Раствор метил (S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропаноата (300 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) в 7 М NH₃ в MeOH (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 32 ч в герметизированной пробирке. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением трет-бутил (S*)-(1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (260 мг, 91%) в виде белого твердого вещества.

[0469] К раствору трет-бутил (S*)-(1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (260 мг, 0,925 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,920 мл, 3,70 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при

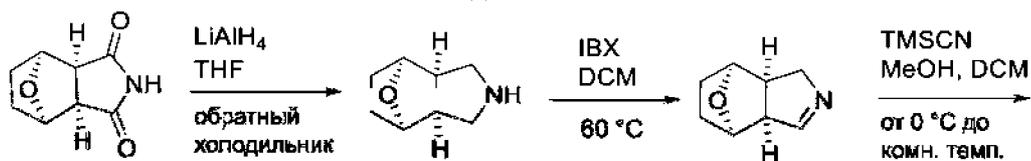
пониженном давлении с получением (S*)-2-амино-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропанамида гидрохлорида (150 мг, 89%) в виде белого твердого вещества.

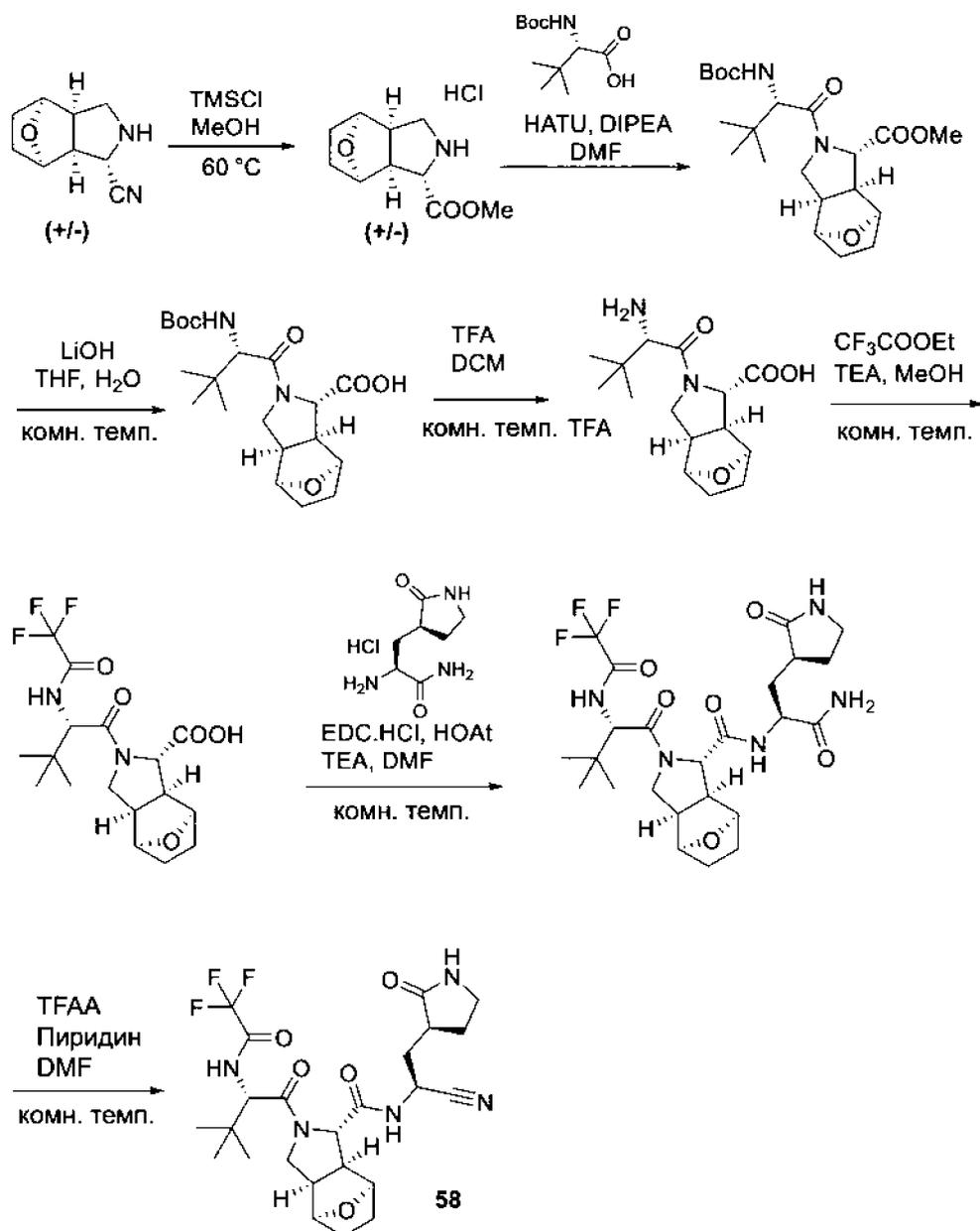
[0470] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,386 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S*)-2-амино-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропанамида гидрохлорид (100 мг, 0,463 ммоль, 1,2 экв.), EDC•HCl (147 мг, 0,772 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (52 мг, 0,386 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,16 мл, 1,15 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на геле C18 с использованием 0,01% FA в ACN с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S*)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (150 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 552 [M+H]⁺.

[0471] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S*)-1-амино-1-оксо-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (150 мг, 0,272 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл) добавляли пиридин (0,060 мл, 0,816 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,070 мл, 0,544 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: KROMOSIL-C18, 25 × 150 мм, 7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM бикарбонат аммония в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 22 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S*)-1-циано-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (60 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР

(400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (уш. с, 1H), 8,73 (уш. с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 6,14 (т, 1H), 5,99 (м, 2H), 4,97 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,01–4,10 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 2,82–3,10 (м, 6H), 2,65 (м, 1H), 1,37 (м, 2H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 532 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 58
Соединение 58





[0472] К раствору (3aR,4R,7S,7aS)-гексагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1,3(2H)-диона (260 мг, 1,55 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли 2 М LiAlH₄ в THF (3,1 мл, 6,20 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. реакцию гасили насыщ. Na₂SO₄ (10 мл). Смесь фильтровали через целит, и твердые вещества промывали THF (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

количественным получением (3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндола в виде бледно-желтой вязкой жидкости.

[0473] К раствору (3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндола (1,8 г, 12,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли IBX (3,6 г, 12,9 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 60 °С в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь промывали насыщ. дитионатом натрия (10 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщ. раствором карбоната натрия (70 мл) и солевым раствором (30 мл). Водные фазы экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 2 до 5%) в DCM с получением (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-4,7-эпоксизоиндола (1,2 г, 68%) в виде бледно-желтого масла.

[0474] К раствору (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-4,7-эпоксизоиндола (1,2 г, 8,75 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (12 мл) и MeOH (1,2 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли TMSCN (2,7 мл, 21,9 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 3%) в DCM с получением (+/-)-(1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбонитрила (800 мг, 56%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0475] К раствору (+/-)-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбонитрила (300 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли TMSCl (0,600 мл, 5,48 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с количественным получением (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида в виде бледно-желтого твердого вещества.

[0476] К раствору (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (360 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3,6 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-

диметилбутановую кислоту (506 мг, 2,19 ммоль, 1,2 экв.), НАТУ (1,05 г, 2,73 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (1,0 мл, 5,46 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Органические фазы отделяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 30 до 60%) в PE с получением метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксилата (350 мг, 50%) в виде бесцветной вязкой жидкости.

[0477] К раствору метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксилата (350 мг, 0,853 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) и воде (3 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (53 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток собирали в 1 н. HCl и экстрагировали EA (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоновой кислоты (280 мг, 82%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0478] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоновой кислоты (250 мг, 0,631 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли TFA (0,350 мл, 3,15 ммоль, 5,0 экв.). Смесь при комн. темп. перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоновой кислоты в качестве ее соли с трифторуксусной кислотой (250 мг) в виде масла.

[0479] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоновой кислоты в виде ее соли с трифторуксусной кислотой (250 мг, 0,844 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,5 мл) добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (0,300 мл, 4,22 ммоль, 5,0 экв.) и NEt₃ (0,600 мл,

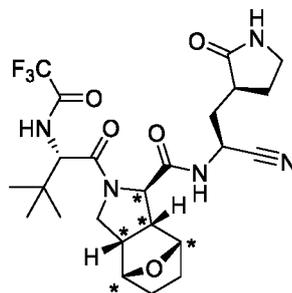
4,22 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 32 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на геле C18 с использованием 0,01% TFA в ACN с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоновой кислоты (90 мг, 36% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

[0480] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоновой кислоты (90 мг, 0,229 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) при 0 °C добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида гидрохлорид (60 мг, 0,276 ммоль, 1,2 экв.), EDC•HCl (88 мг, 0,646 ммоль, 2,8 экв.), HOAt (31 мг, 0,228 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (0,1 мл, 0,717 ммоль, 3,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на геле C18 с использованием 0,01% FA в ACN с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксамид (75 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

[0481] К перемешиваемому раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксамид (70 мг, 0,128 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,7 мл) добавляли пиридин (0,036 мл, 0,256 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,03 мл, 0,384 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT-C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM бикарбонат аммония в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-

диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксамид (25 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO- d_6) δ 8,60–8,90 (м, 2H), 7,30–7,40 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 4,46–4,66 (м, 4H), 3,55–3,85 (м, 2H), 3,08–3,16 (м, 2H), 2,70–2,81 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,05–2,22 (м, 2H), 1,69–1,82 (м, 2H), 1,31–1,61 (м, 4H), 0,97 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 528 [M+H] $^+$.

ПРИМЕР 58-1
Соединение 58а



[0482] Соединение 58а получали аналогично описанному для соединения 59а с использованием 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилата вместо 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-4,7-этанозиндол-1,2-дикарбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO- d_6) δ 8,90 (уш. с, 1H), 8,51–8,74 (м, 1H), 7,40 (уш. с, 1H), 4,81–4,97 (м, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,33–4,59 (м, 3H), 3,76 (м, 1H), 3,51–3,58 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,67–1,88 (м, 2H), 1,21–1,58 (м, 4H), 0,89–1,10 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 528 [M+H] $^+$.

[0483] 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилат: К раствору (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (800 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.) в THF (8 мл) и воде (8 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли NaHCO₃ (1,7 г, 20,3 ммоль, 5,0 экв.) и Vos₂O (1,3 г, 6,09 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы отделяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 15 до 20%) в

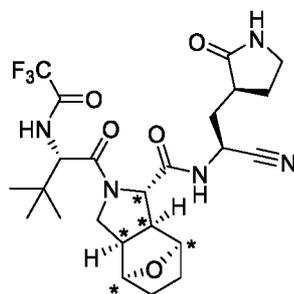
PE с получением (+/-)-2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилата (800 мг, 66%).

[0484] (+/-)-2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилат (1,7 г) очищали препаративной СФХ с использованием следующих условий: колонка: Chiralpak IG, 30 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: 0,5% DEA в MeOH; скорость потока: 90 г/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар. В результате очистки получали 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилат (700 мг) и 2-(трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилат (600 мг).

[0485] 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,66 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,16–4,31 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,38–3,54 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 1,61–1,69 (м, 4H), 1,47 (м, 9H). [α]²⁵_D: +30,2° (с 0,16, CHCl₃). СФХ: CHIRALPAK IG, 4,6 × 150 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 3 г/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар, вр. удерж.: 1,29 мин.

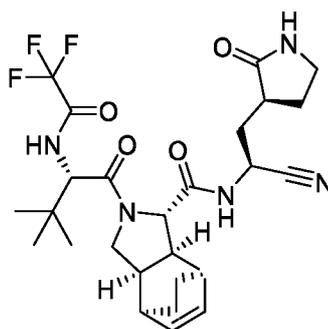
[0486] 2-(трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,66 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,16–4,31 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,38–3,54 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 1,61–1,69 (м, 4H), 1,47 (м, 9H). [α]²⁵_D: -41,3° (с 0,16, CHCl₃). СФХ: CHIRALPAK IG, 4,6 × 150 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 3 г/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар, вр. удерж.: 1,65 мин.

ПРИМЕР 58-2
Соединение 58b



[0487] Соединение 58b получали аналогично описанному для соединения 59a с использованием 2-(трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-октагидро-2H-4,7-эпоксизоиндол-1,2-дикарбоксилата вместо 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозиндол-1,2-дикарбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (уш. с, 1H), 8,50–8,74 (м, 1H), 7,37 (уш. с, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,30–4,54 (м, 2H), 3,71–3,83 (м, 1H), 3,55–3,70 (м, 1H), 3,06–3,37 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,08–2,24 (м, 2H), 1,62–1,87 (м, 2H), 1,22–1,59 (м, 4H), 0,89–1,06 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 528 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 59
Соединение 59



[0488] Соединение 59 получали аналогично описанному для соединения 58 с использованием (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозиндол-1-карбоксилата гидрохлорида вместо (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,40–8,79 (м, 2H), 7,32–7,44 (м, 1H), 6,09–6,23 (м, 2H), 4,91 (м, 1H), 4,51–4,70 (м, 1H), 3,99–4,10 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,30–3,60 (м, 1H), 3,06–3,21 (м, 2H),

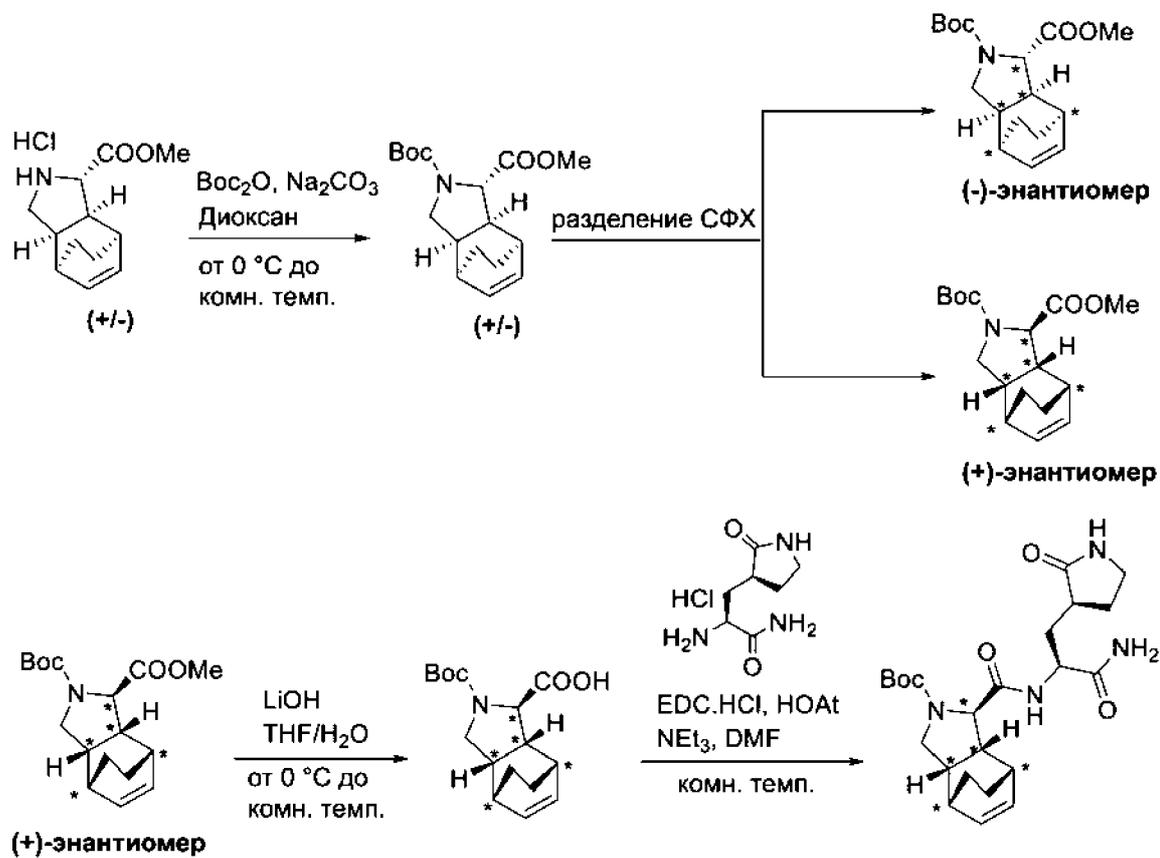
2,80 (м, 1H), 2,57–2,69 (м, 2H), 2,00–2,45 (м, 4H), 1,68–1,80 (м, 2H), 1,40–1,51 (м, 2H), 1,06–1,20 (м, 2H), 0,88–1,00 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 538 [M+H]⁺.

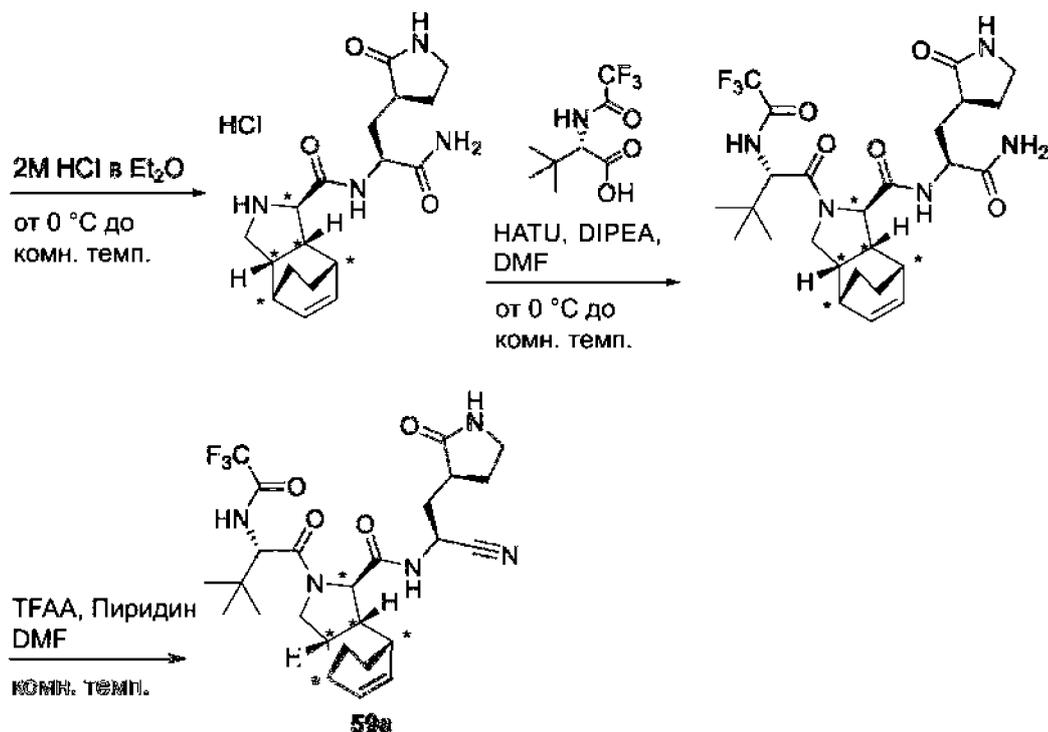
[0489] (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндол-1-карбоксилата гидрохлорид: К раствору (3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндола (1,1 г, 7,37 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (35 мл) добавляли IBX (2,06 г, 7,37 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 60 °С в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь промывали насыщ. дитионатом натрия (40 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщ. раствором карбоната натрия (70 мл) и солевым раствором (30 мл). Водные фазы экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 5%) в DCM с получением (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-этанозииндола (780 мг, 71%) в виде белого масла.

[0490] К раствору (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-этанозииндола (780 мг, 5,31 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8 мл) и MeOH (0,6 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли TMSCN (1,8 мл, 13,3 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 0–10 °С в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 5%) в DCM с получением (+/-)-(1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндол-1-карбонитрила (550 мг, 59%) в виде коричневого масла.

[0491] Раствор (+/-)-(1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндол-1-карбонитрила (550 мг, 3,16 ммоль, 1,0 экв.) в 4 н. HCl в MeOH (5,5 мл) перемешивали в течение 6 ч при 60 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндол-1-карбоксилата гидрохлорида (580 мг, 88%) в виде желтого масла.

ПРИМЕР 59-1
Соединение 59а





Хиральные центры, отмеченные знаком *, заданы ориентировочно.

[0492] К раствору (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндол-1-карбоксилата гидрохлорида (1 г, 4,10 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (15 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли Na₂CO₃ (870 мг, 8,21 ммоль, 2,0 экв.) и WO₂O (1,8 г, 8,21 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. После охлаждения до 0 °C добавляли Na₂CO₃ (870 мг, 8,21 ммоль, 2,0 экв.) и WO₂O (1,8 г, 8,21 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. Смесь разбавляли EA (50 мл) и промывали водой. Фазы разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали EA. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 0 до 30%) в PE с получением (+/-)-2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилата (1,1 г, 74%) в виде коричневого масла.

[0493] (+/-)-2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат (900 мг) очищали препаративной СФХ с использованием следующих условий: колонка: Lux Cellulose-2, 30 × 250 мм, 5

мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 60 г/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар. В результате очистки получали 2-(трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат (370 мг) и 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат (370 мг).

[0494] 2-(трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,22–6,33 (м, 2H), 3,87–4,02 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,52–3,70 (м, 1H), 3,14–3,28 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,40–2,52 (м, 2H), 1,32–1,50 (м, 11H), 1,18–1,30 (м, 2H). [α]²⁵_D: -29,1° (с 0,1, CHCl₃). СФХ: Lux Cellulose-2, 4,6 × 150 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: 0,5% DEA в MeOH; скорость потока: 3 г/мин; градиент: изократический 15% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар, вр. удерж.: 0,98 мин.

[0495] 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,22–6,33 (м, 2H), 3,87–4,02 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,52–3,70 (м, 1H), 3,14–3,28 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,40–2,52 (м, 2H), 1,32–1,50 (м, 11H), 1,18–1,30 (м, 2H). [α]²⁵_D: +21,6° (с 0,1, CHCl₃). СФХ: Lux Cellulose-2, 4,6 × 150 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: 0,5% DEA в MeOH; скорость потока: 3 г/мин; градиент: изократический 15% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар, вр. удерж.: 1,12 мин.

[0496] К раствору 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилата (100 мг, 0,325 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 мл) в воде (1 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (21 мг, 0,500 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем частично концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Остаток подкисляли добавлением 1 н. HCl до pH = 2. Смесь экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-2-(трет-

бутоксикарбонил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-этаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (82 мг, 86%) в виде масла.

[0497] К раствору (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-этаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (160 мг, 0,546 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,6 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида гидрохлорид (141 мг, 0,655 ммоль, 1,2 экв.), EDC•HCl (208 мг, 1,09 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (74 мг, 0,546 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,380 мл, 2,73 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием 0,01% FA в ACN с получением трет-бутил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2Н-4,7-этаноизоиндол-2-карбоксилата (180 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 447 [M+H]⁺.

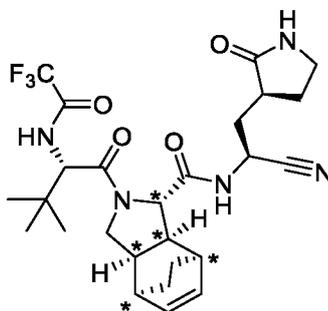
[0498] Раствор трет-бутил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2Н-4,7-этаноизоиндол-2-карбоксилата (170 мг, 0,381 ммоль, 1,0 экв.) в 2 М HCl в простом эфире (20 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с количественным получением (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-этаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорида в виде белого твердого вещества.

[0499] К раствору (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-этаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорида (170 мг, 0,445 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,7 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиамидо)бутановую кислоту (121 мг, 0,533 ммоль, 1,2 экв.), NATU (253 мг, 0,667 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,380 мл, 2,18 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы отделяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили

над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием 0,01% FA в ACN с получением (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндол-1-карбоксамид (125 мг, 55%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

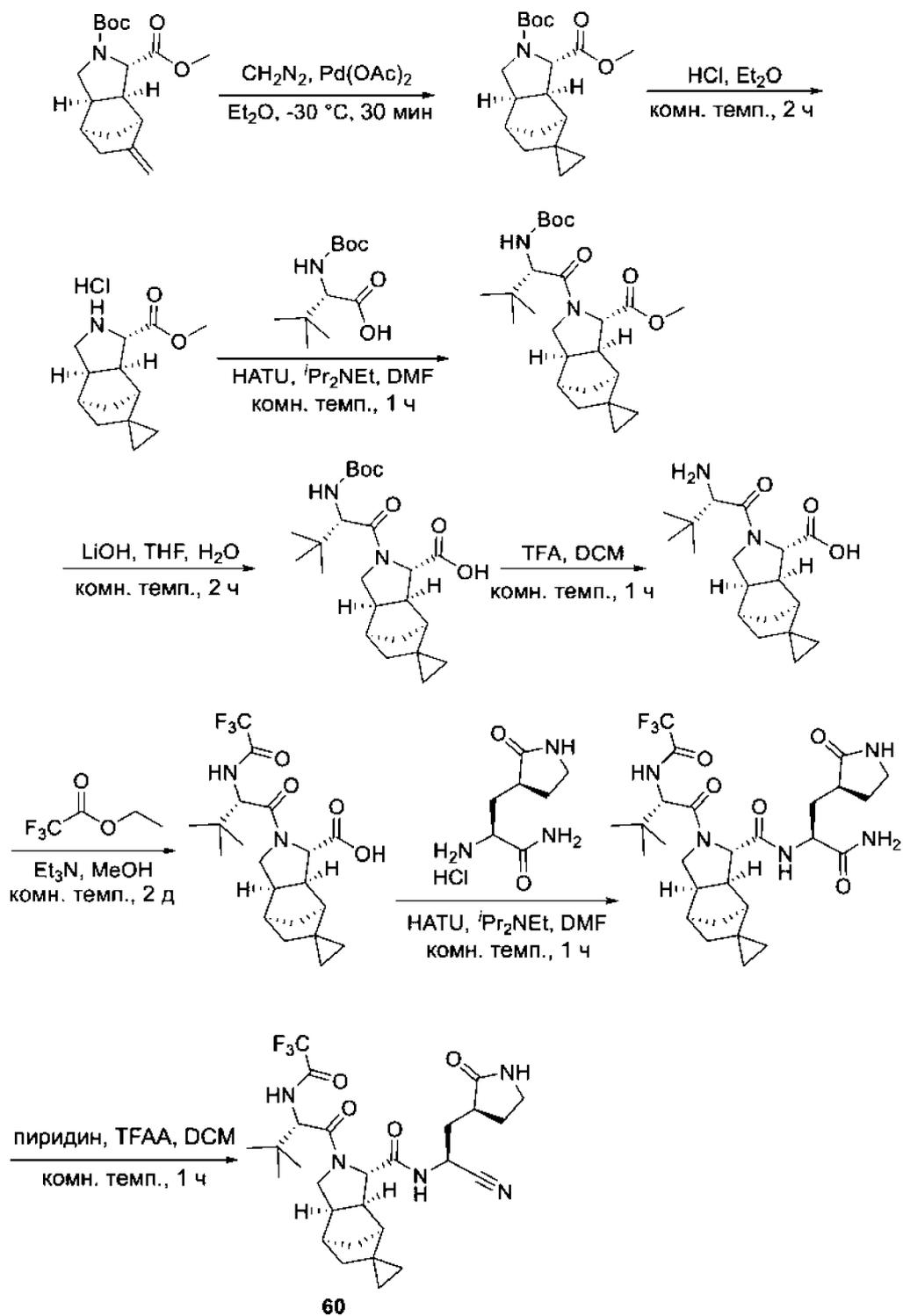
[0500] К раствору (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндол-1-карбоксамид (100 мг, 0,180 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли пиридин (0,043 мл, 0,540 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,050 мл, 0,360 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка X-SELECT-C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанозииндол-1-карбоксамид (45 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,52–8,87 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,02–6,22 (м, 2H), 4,91 (дд, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,08–4,31 (м, 1H), 3,79 (т, 1H), 3,49 (д, 1H), 3,11–3,37 (м, 2H), 2,78 (м, 1H), 2,51–2,61 (м, 2H), 2,04–2,36 (м, 4H), 1,82 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,44 (д, 2H), 1,13 (м, 2H), 0,96 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 536 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 59-2
Соединение 59b



[0501] Соединение 59b получали аналогично описанному для соединения 59a с использованием 2-(трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата вместо 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,56–8,85 (м, 2H), 7,30–7,48 (м, 1H), 6,06–6,26 (м, 2H), 4,90 (м, 1H), 4,50–4,72 (м, 1H), 3,98–4,10 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,28–3,57 (м, 1H), 3,08–3,20 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,53–2,62 (м, 2H), 2,25–2,45 (м, 2H), 2,10–2,20 (м, 2H), 1,65–1,90 (м, 2H), 1,41–1,52 (м, 2H), 1,07–1,23 (м, 2H), 0,85–1,02 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 536 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 60
Соединение 60



[0502] К смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2S,3S,6R,7S)-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (400 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.) и диазометана (15 мл, избыток в Et₂O) в Et₂O (4 мл) добавляли ацетат палладия (II) (88,0 мг, 0,390 ммоль, 0,3 экв.) при -30 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -30 °С. Смесь подогревали естественным образом до комн. темп., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (этот процесс повторяли 5 раз до полного преобразования исходных материалов). Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (1 : 9) с получением 4'-трет-бутил 5'-метил (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-4',5'-дикарбоксилата (350 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 222 [M-100+H]⁺.

[0503] Раствор 4'-трет-бутил 5'-метил (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-4',5'-дикарбоксилата (350 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (10 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоксилата гидрохлорида (280 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 222 [M+H]⁺.

[0504] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (251 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (496 мг, 1,30 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (842 мг, 6,52 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли метил (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоксилата гидрохлорид (280 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (14 : 86) с получением метил (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-

диметилбутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоксилата (300 мг, 57%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 435 [M+H]⁺.

[0505] К смеси метил (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоксилата (300 мг, 0,690 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) / вода (3 мл) добавляли гидроксид лития (83,0 мг, 3,45 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и доводили до pH = 6 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоновой кислоты (280 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 421 [M+H]⁺.

[0506] К раствору (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоновой кислоты (280 мг, 0,667 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоновой кислоты (213 мг, неочищенный) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 321 [M+H]⁺.

[0507] К смеси (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоновой кислоты (213 мг, 0,667 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли триэтиламин (807 мг, 7,97 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетат (945 мг, 6,67 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь разбавляли водой (30 мл) и доводили до pH = 6 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоновой кислоты (240 мг, 75%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 417 [M+H]⁺.

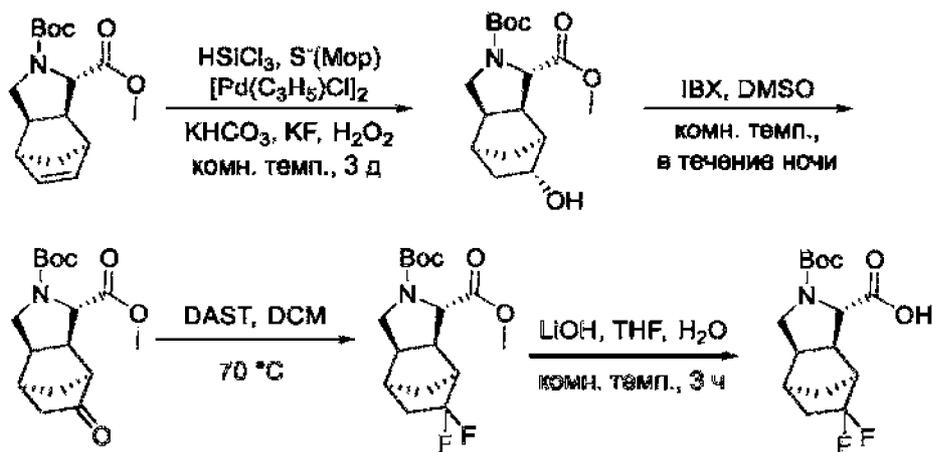
[0508] Смесь трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (150 мг, 0,553 ммоль, 1,0 экв.) и хлороводорода (10 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (115 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 172 [M+H]⁺.

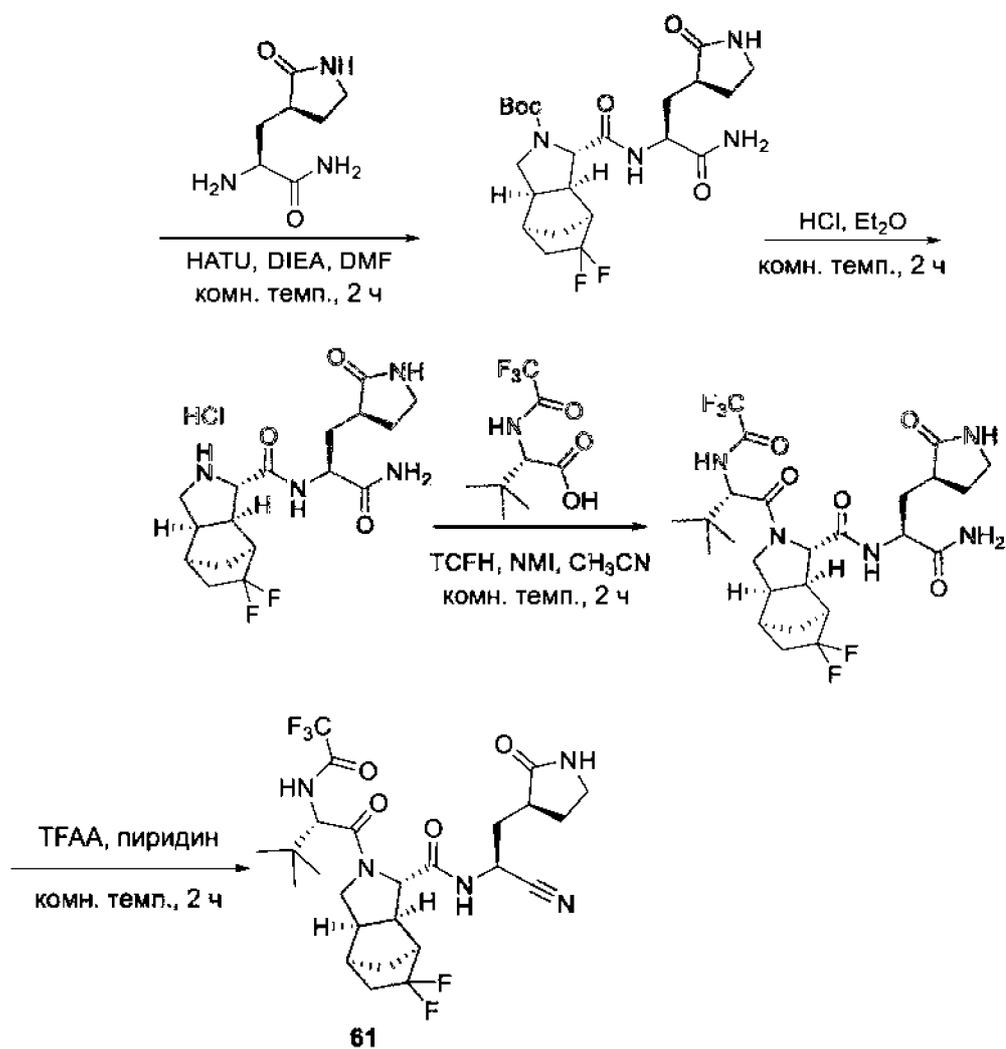
[0509] К смеси (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоновой кислоты (221 мг, 0,530 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (241 мг, 0,635 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (411 мг, 3,18 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (110 мг, 0,530 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (180 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 570 [M+H]⁺.

[0510] К смеси (2S)-2-[(1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (180 мг, 0,316 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (87,0 мг, 1,11 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (100 мг, 0,474 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь

экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 34% В до 64% В в течение 7 мин, 64% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,33) с получением (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4'-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4'-азаспиро[циклопропан-1,8'-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан]-5'-карбоксамид (61,3 мг, 34%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,90–9,18 (м, 1H), 8,60–8,89 (м, 1H), 7,30–7,65 (м, 1H), 4,82–5,02 (м, 2H), 4,63–4,81 (м, 1H), 3,82–3,95 (м, 1H), 3,61–3,81 (м, 1H), 3,10–3,39 (м, 2H), 2,63–2,85 (м, 1H), 2,30–2,50 (м, 3H), 2,05–2,25 (м, 2H), 1,68–1,90 (м, 3H), 1,60–1,67 (м, 1H), 1,50–1,59 (м, 1H), 1,25–1,42 (м, 2H), 0,95–1,05 (м, 9H), 0,70–0,90 (м, 1H), 0,70–0,90 (м, 2H), -0,15–0,03 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 552 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 61
Соединение 61





[0511] 4-трет-бутил 3-метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилат (4,00 г, 13,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в толуоле (8 мл) в азоте и охлаждали до 0 °С. (S)-MOP (S)-(-)-2-дифенилфосфино-2'-метокси-1,1'-бинафтил (15,9 мг, 0,034 ммоль, 0,0025 экв.), димер [Pd(C₃H₅)Cl]₂ аллилпалладийхлорида (3,00 мг, 0,008 ммоль, 0,0006 экв.) и трихлорсилан (5,87 г, 43,5 ммоль, 3,2 экв.) добавляли последовательно. Смесь подогрели до комн. темп. и затем перемешивали в течение 3 д. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в THF (36 мл) и MeOH (36 мл). Смесь выливали в суспензию фторида калия (6,26 г, 108 ммоль, 8,0 экв.) и KHCO₃ (13,6 г, 136 ммоль, 10,0 экв.) в THF (36 мл) и MeOH (36 мл) при 0 °С. Затем добавляли H₂O₂ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 д при комн. темп.

Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (40 : 60) с получением 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S)-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (2,00 г, 47%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 256 [M-56+H]⁺.

[0512] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S)-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (2,00 г, 6,43 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (20 мл) добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (5,29 г, 18,9 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (50 : 50) с получением 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S)-9-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (1,5 г, 78%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 310 [M+H]⁺.

[0513] Смесь 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S)-9-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (1,00 г, 3,23 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиламиносеры трифториде (20 мл) перемешивали в течение 6 ч при 70 °С. Смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл). Реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (100 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали силикагелевой хроматографией с PE : EA (7 : 3) с получением 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S)-9,9-дифтор-4-азатрицикло [5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (300 мг, 28%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 310 [M+H]⁺.

[0514] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S)-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (300 мг, 0,905 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли гидроксид лития (108 мг, 4,52 ммоль, 5,0 экв.)

при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч и подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (1 М в H₂O). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R,3S,6R,7S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (270 мг, неочищенная) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 318 [M+H]⁺.

[0515] К смеси (1S,2R,3S,6R,7S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (270 мг, 0,851 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диметилформамида (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (387 мг, 1,02 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (658 мг, 5,10 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С, а затем добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (145 мг, 0,851 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1S,2R,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-карбоксилата (200 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 471 [M+H]⁺.

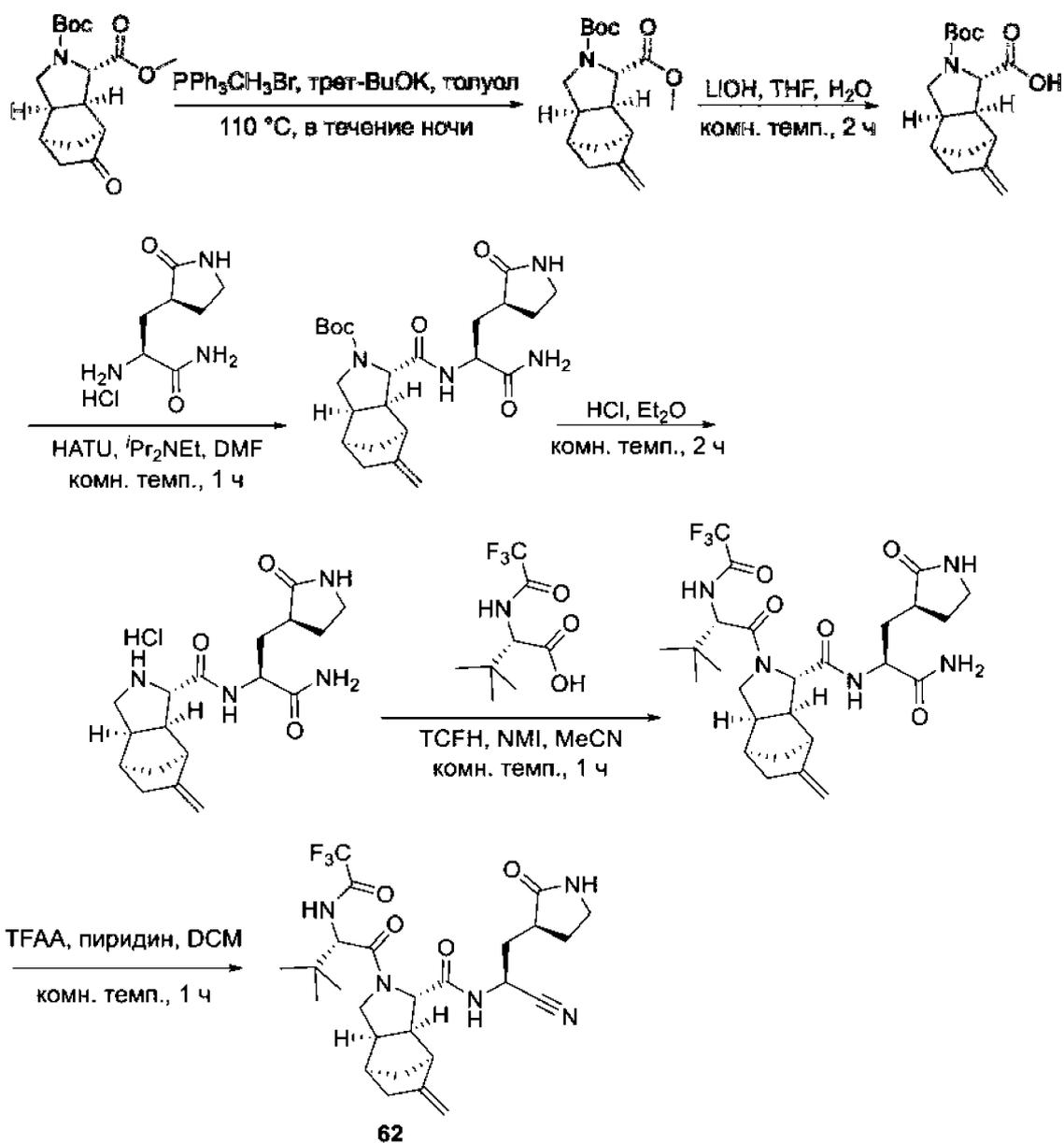
[0516] Смесь трет-бутил (1S,2R,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-карбоксилата (200 мг, 0,425 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (1 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S)-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид гидрохлорида (160 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 371 [M+H]⁺.

[0517] К смеси (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутановой кислоты (154 мг, 0,680 ммоль, 1,6 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (238 мг, 0,850 ммоль, 2,0 экв.) и N-метилимидазол (522 мг, 6,37 ммоль, 15 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в

течение 20 мин и затем добавляли (2S)-2-[[[(1S,2R,3S,6R,7S)-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (160 мг, 0,425 ммоль, 1,0 экв.) при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2R,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (105 мг, 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 580 [M+H]⁺.

[0518] К смеси (2S)-2-[[[(1S,2R,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (100 мг, 0,173 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (47,7 мг, 0,605 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (54,3 мг, 0,259 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD 30 × 150 мм 5 мкм, п; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 8 мин, 60% В; длина волны: 254/220 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (1S,2R,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9,9-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-карбоксамид (4,7 мг, 4%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 8,95–9,30 (м, 1H), 8,60–8,95 (м, 1H), 7,30–7,65 (м, 1H), 4,80–5,10 (м, 1H), 4,45–4,80 (м, 2H), 3,60–4,00 (м, 2H), 3,10–3,20 (м, 2H), 2,80–2,95 (м, 1H), 2,55–2,80 (м, 2H), 2,40–2,50 (м, 1H), 2,30–2,40 (м, 1H), 2,05–2,25 (м, 2H), 1,55–1,95 (м, 6H), 0,80–1,40 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 562 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 62
Соединение 62



[0519] К смеси бром(метил)трифенил- λ^5 -фосфана (2,96 г, 8,27 ммоль, 1,6 экв.) в толуоле (48 мл) добавляли трет-бутоксид калия (928 мг, 8,27 ммоль, 1,6 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при $110\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S)-9-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилат (1,60 г, 5,17 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при $110\text{ }^\circ\text{C}$. Реакцию гасили ледяной водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3×50 мл).

Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (15 : 85) с получением 4-трет-бутил 3-метил (1S,2S,3S,6R,7S)-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (480 мг, 29%) в виде светло-желтого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,89–4,96 (м, 1H), 4,71–4,80 (м, 1H), 4,17–4,33 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,52–3,66 (м, 1H), 3,35–3,44 (м, 1H), 2,56–2,85 (м, 3H), 2,33–2,42 (м, 1H), 1,98–2,22 (м, 2H), 1,62–1,71 (м, 1H), 1,52–1,60 (м, 1H), 1,36–1,50 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 208[M-100+H]⁺.

[0520] К смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2S,3S,6R,7S)-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (220 мг, 0,716 ммоль, 1,0 экв.) в смеси тетрагидрофуран (2 мл) / вода (2 мл) добавляли гидроксид лития (86,0 мг, 3,58 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл). Водную фазу доводили до pH = 6 HCl (1 M). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S,3S,6R,7S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (170 мг, 76%, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 194 [M-Вос+H]⁺.

[0521] К смеси (1S,2S,3S,6R,7S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (201 мг, 0,684 ммоль, 1,0 экв.) и *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (312 мг, 0,821 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (530 мг, 4,10 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (142 мг, 0,684 мг, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1S,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-9-метилен-4-

азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-карбоксилата (180 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 447 [M+H]⁺.

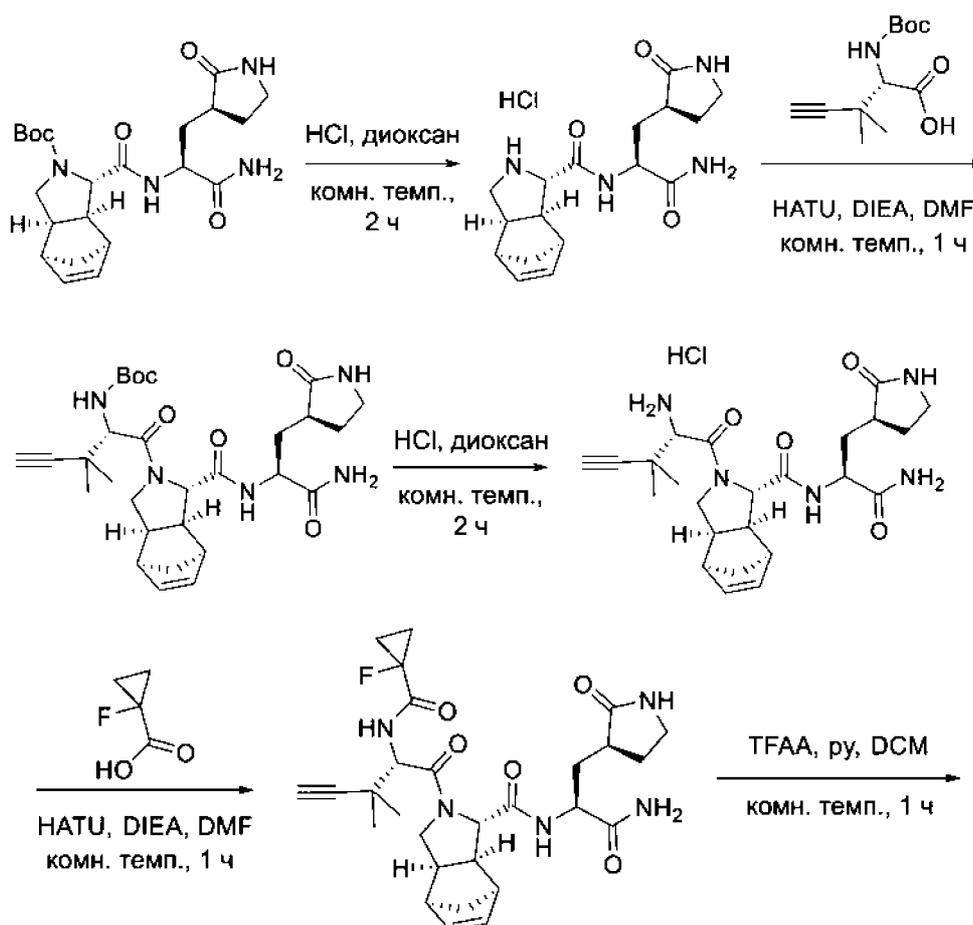
[0522] Смесь трет-бутил (1S,2S,3S,6R,7S)-3-[[1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-карбоксилата (160 мг, 0,358 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (5 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[1S,2S,3S,6R,7S)-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (137 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 540 [M+H]⁺.

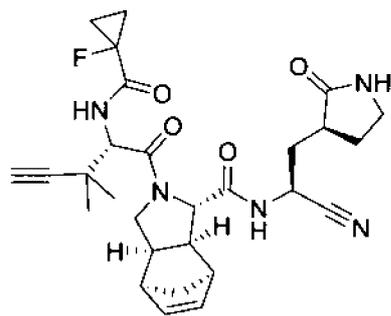
[0523] К смеси (2S)-2-[[1S,2S,3S,6R,7S)-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (137 мг, 0,358 ммоль, 1,0 экв.), (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутановой кислоты (81,0 мг, 0,358 ммоль, 1,0 экв.) и N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (130 мг, 0,465 ммоль, 1,3 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли N-метилимидазол (294 мг, 3,58 ммоль, 10,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[1S,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (160 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 556 [M+H]⁺.

[0524] К смеси (2S)-2-[[1S,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (160 мг, 0,288 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (80,0 мг, 1,01 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (91,0 мг, 0,432 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали

препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 32% В до 62% В в течение 7 мин, 62% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5,07 мин) с получением (1S,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-метилен-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксамида (30,2 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,48–9,05 (м, 2H), 7,35–7,55 (м, 1H), 4,81–5,10 (м, 1H), 4,75–4,80 (м, 1H), 4,53–4,74 (м, 1H), 4,40–4,52 (м, 1H), 4,20–4,39 (м, 1H), 3,45–3,90 (м, 2H), 3,10–3,43 (м, 2H), 2,65–2,95 (м, 2H), 2,50–2,64 (м, 1H), 2,28–2,45 (м, 2H), 1,82–2,26 (м, 4H), 1,25–1,81 (м, 4H), 0,80–1,15 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 63
Соединение 63





63

[0525] К перемешиваемой смеси трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (250 мг, 0,578 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли хлороводород (3 мл, 4 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (220 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 333 [M+H]⁺.

[0526] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (220 мг, 0,596 ммоль, 1,0 экв.) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-иновой кислоты (143 мг, 0,596 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (272 мг, 0,715 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (462 мг, 3,57 ммоль, 6,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксопент-4-ин-2-ил]карбамата (260 мг, 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 556 [M+H]⁺.

[0527] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-

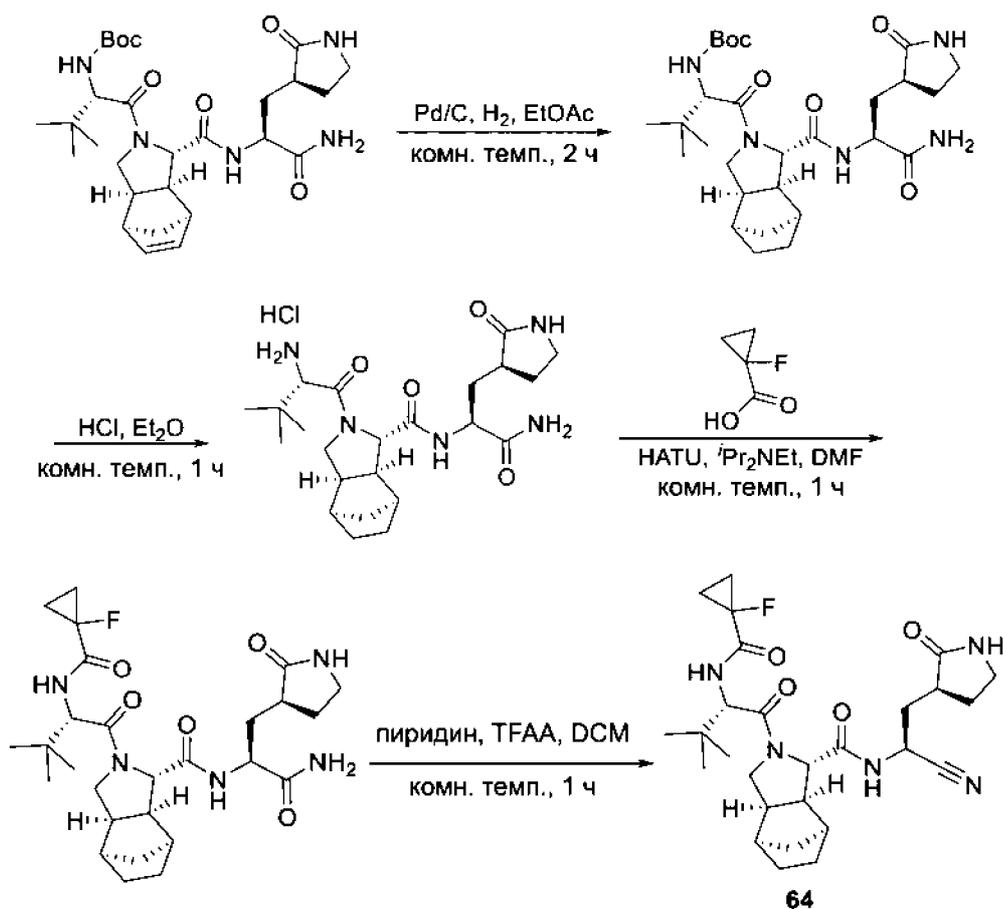
азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксопент-4-ин-2-ил]карбамата (260 мг, 0,484 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли хлороводород (3 мл, 4 М в диоксане). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилпент-4-иноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (240 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 456 [M+H]⁺.

[0528] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилпент-4-иноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (240 мг, 0,488 ммоль, 1,0 экв.) и 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (50,7 мг, 0,488 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (222 мг, 0,586 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (378 мг, 2,92 ммоль, 6,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксопент-4-ин-2-ил]-1-фторциклопропан-1-карбоксамида (170 мг, 61%). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 542 [M+H]⁺.

[0529] К перемешиваемой смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксопент-4-ин-2-ил]-1-фторциклопропан-1-карбоксамида (170 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (99,3 мг, 1,25 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (118 мг, 0,565 ммоль, 1,8 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: колонка Xselect CSH F-Phenyl

OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 33% В до 63% В в течение 7 мин, 63% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 4,95 с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-2-[(1-фторциклопропил)формамидо]-3,3-диметилпент-4-иноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (60 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 8,50–8,90 (м, 1H), 7,30–7,60 (м, 1H), 6,80–7,20 (м, 1H), 5,92–6,24 (м, 2H), 4,68–4,95 (м, 1H), 4,54–4,65 (м, 1H), 3,94–4,32 (м, 1H), 3,57–3,71 (м, 1H), 3,33–3,52 (м, 1H), 3,06–3,21 (м, 2H), 2,67–3,02 (м, 5H), 2,25–2,45 (м, 1H), 2,06–2,24 (м, 2H), 1,58–1,87 (м, 2H), 1,01–1,45 (м, 12H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 524 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 64
Соединение 64



[0530] К смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (600 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (300 мг). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в водороде. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}декан-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (590 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 548 [M+H]⁺.

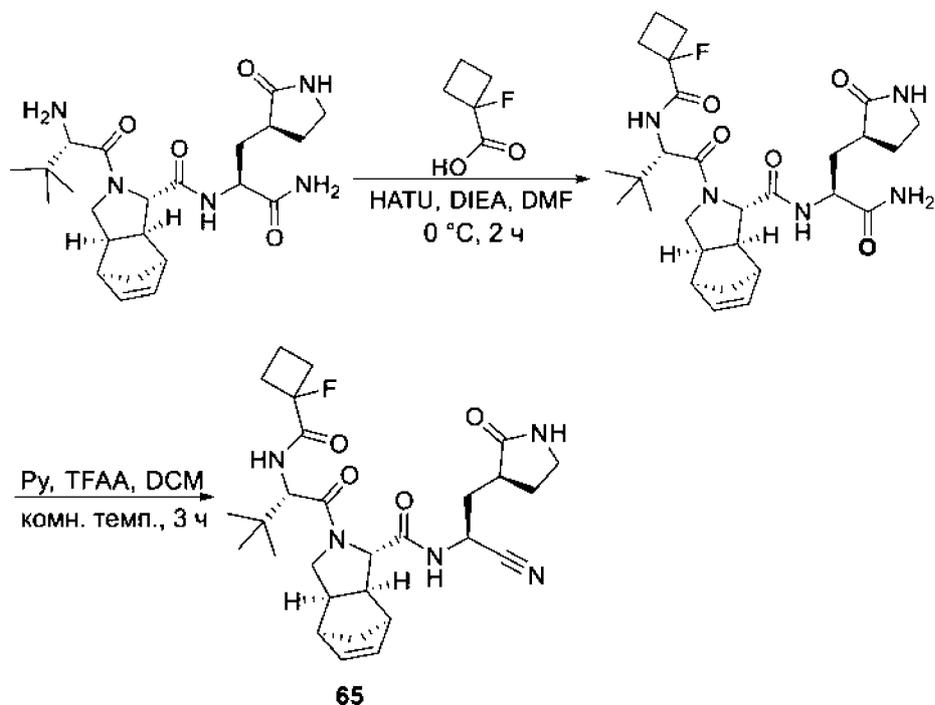
[0531] Смесь трет-бутил N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}декан-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (590 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (20 мл, 2 M в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-{{(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (520 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 448 [M+H]⁺.

[0532] К смеси 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (112 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (490 мг, 1,29 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (833 мг, 6,44 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °C добавляли (2S)-2-{{(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (520 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}декан-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-1-фторциклопропан-1-карбоксамид (500 мг, 84%) в виде

светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,16–8,26 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,27–7,37 (м, 2H), 6,94–7,08 (м, 1H), 4,70–4,78 (м, 1H), 4,54–4,62 (м, 1H), 4,19–4,33 (м, 1H), 3,75–3,86 (м, 1H), 3,57–3,67 (м, 1H), 3,01–3,19 (м, 2H), 2,53–2,63 (м, 1H), 2,42–2,49 (м, 1H), 2,25–2,39 (м, 2H), 2,08–2,21 (м, 2H), 1,92–1,99 (м, 1H), 1,59–1,70 (м, 1H), 1,44–1,53 (м, 2H), 1,33–1,42 (м, 3H), 1,20–1,30 (м, 4H), 1,06–1,15 (м, 2H), 0,93–1,01 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0533] К смеси N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-[[1(S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-1-фторциклопропан-1-карбоксамид (500 мг, 0,937 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (259 мг, 3,28 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (295 мг, 1,40 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 \times 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 \times 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 \times 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 7 мин, 60% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (1S,2S,3S,6R,7R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-2-[(1-фторциклопропил)формамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксамид (217,4 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 $^\circ\text{C}$, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,60–8,88 (м, 1H), 7,32–7,60 (м, 1H), 6,72–7,26 (м, 1H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,62–4,79 (м, 1H), 4,21–4,60 (м, 1H), 3,75–3,95 (м, 1H), 3,30–3,70 (м, 1H), 3,05–3,25 (м, 2H), 2,55–2,74 (м, 1H), 2,38–2,45 (м, 1H), 2,26–2,37 (м, 2H), 1,98–2,25 (м, 3H), 1,65–1,90 (м, 2H), 1,40–1,58 (м, 2H), 1,20–1,39 (м, 6H), 1,05–1,19 (м, 2H), 0,75–1,04 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

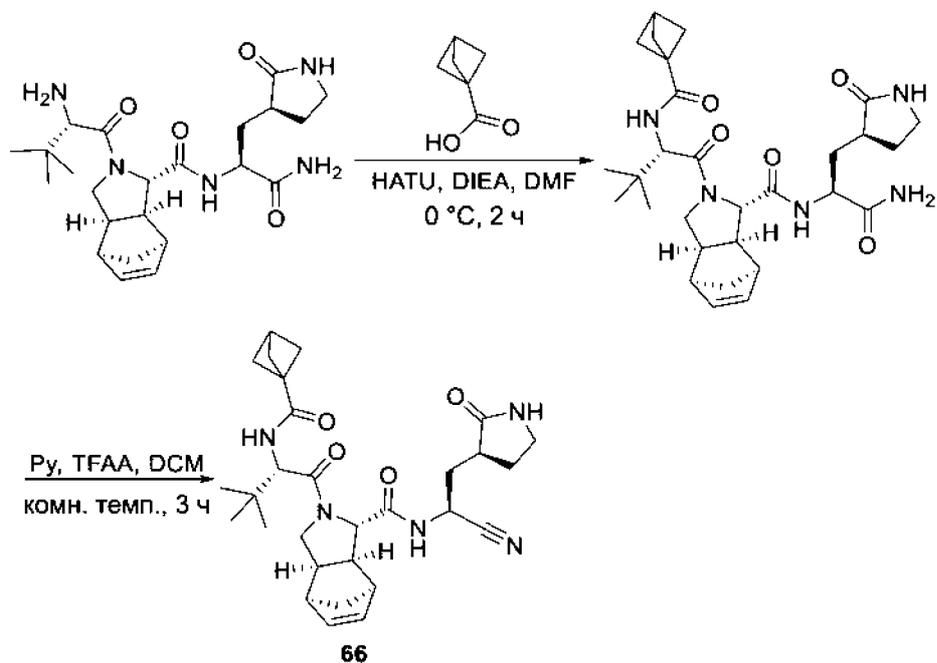
ПРИМЕР 65
Соединение 65



[0534] К смеси 1-фторциклобутан-1-карбоновой кислоты (66,0 мг, 0,555 ммоль, 1,2 экв.) и *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (349 мг, 0,916 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (593 мг, 4,58 ммоль, 10,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 минут при 0 °С добавляли (2*S*)-2-{[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-[(2*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (200 мг, 0,458 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: колонка Agela C₁₈, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄НСО₃), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 60% В в течение 30 мин; длина волны: 210 нм). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-*N*-((*S*)-1-амино-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-2-(1-фторциклобутан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-1*H*-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (210 мг, 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 546 [M+H]⁺.

[0535] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(1-фторциклобутан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (210 мг, 0,385 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (124 мг, 1,56 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (147 мг, 0,700 ммоль, 1,8 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: колонка Agela C₁₈, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В в течение 50 мин; длина волны: 210 нм) и затем повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP₁₈ OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 58% В в течение 7 мин, 58% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 5,18) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-2-(1-фторциклобутан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (73,4 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,62–8,85 (м, 1H), 7,39–7,59 (м, 1H), 6,80–6,83 (м, 1H), 6,00–6,05 (м, 1H), 5,90–5,96 (м, 1H), 4,90–4,91 (м, 1H), 4,40–4,50 (м, 1H), 4,00–4,15 (м, 1H), 3,64–3,70 (м, 1H), 3,40–3,52 (м, 1H), 2,93–3,20 (м, 5H), 2,70–2,80 (м, 1H), 2,49–2,60 (м, 1H), 2,22–2,48 (м, 4H), 2,05–2,20 (м, 2H), 1,80–1,95 (м, 1H), 1,60–1,80 (м, 3H), 1,30–1,50 (м, 2H), 0,90 (с, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 528 [M+H]⁺.

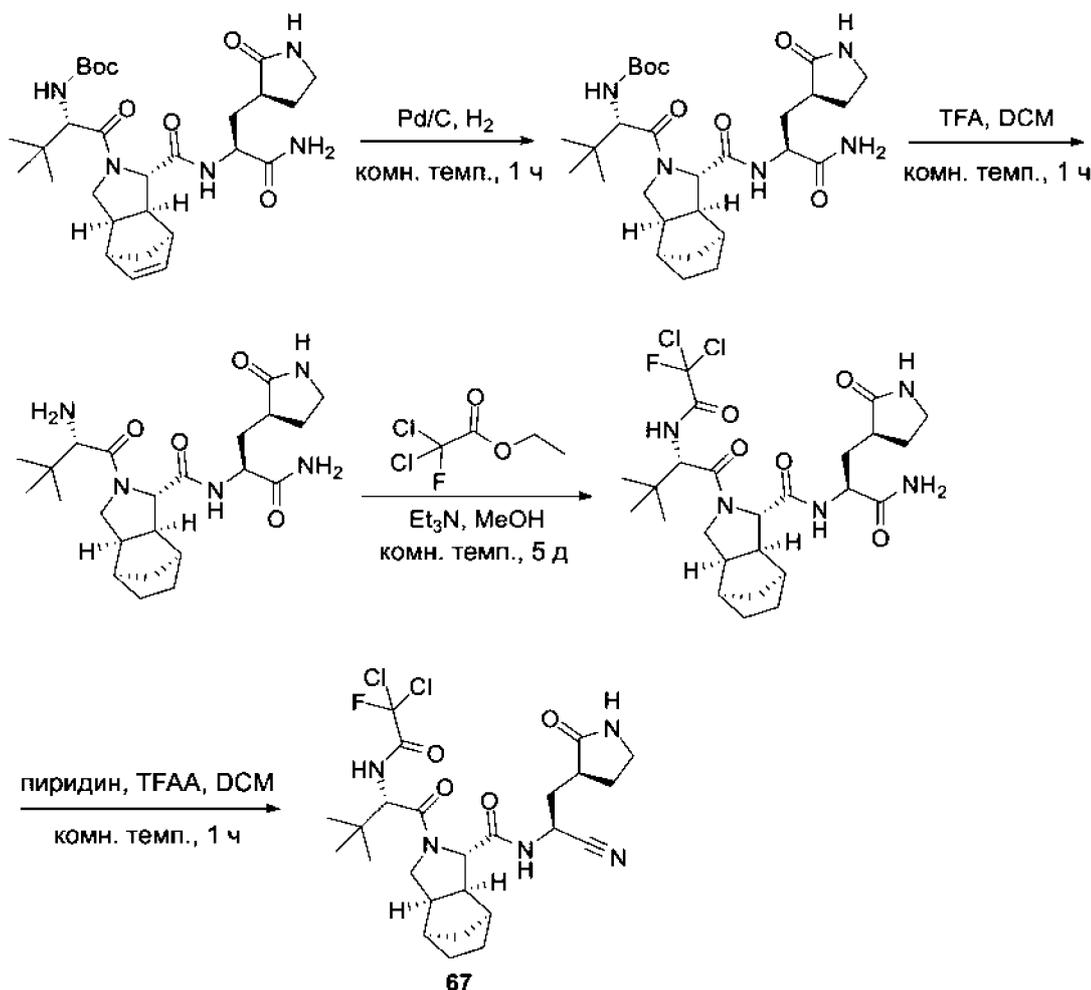
ПРИМЕР 66
Соединение 66



[0536] К смеси бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (62 мг, 0,555 ммоль, 1,2 экв.) и *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (349 мг, 0,916 ммоль, 2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (593 мг, 4,58 ммоль, 10,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 минут при 0 °С добавляли (2*S*)-2-{[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-4-[(2*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо}-3-[(3*S*)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (200 мг, 0,458 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: колонка Agela C₁₈, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 50% В в течение 25 мин; длина волны: 210 нм). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1*S*,3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-*N*-((*S*)-1-амино-1-оксо-3-((*S*)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-гексагидро-1*H*-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (210 мг, выход 85% за две стадии) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 540 [M+H]⁺.

[0537] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (210 мг, 0,389 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (124 мг, 1,56 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (147 мг, 0,700 ммоль, 1,8 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: колонка Agela C₁₈, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В в течение 50 мин; длина волны: 210 нм) и затем повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP₁₈ OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 48% В в течение 7 мин, 48% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 4,75) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-(бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (89,2 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,61–8,78 (м, 1Н), 7,38–7,41 (м, 1Н), 6,75 (д, *J* = 9,6 Гц, 1Н), 5,96–6,00 (м, 2Н), 4,90–4,91 (м, 1Н), 4,44 (д, *J* = 8,8 Гц, 1Н), 3,98–4,10 (м, 1Н), 3,40–3,61 (м, 2Н), 3,06–3,30 (м, 2Н), 2,90–3,05 (м, 1Н), 2,80–2,90 (м, 2Н), 2,70–2,80 (м, 1Н), 2,40–2,49 (м, 2Н), 2,00–2,20 (м, 2Н), 1,98 (с, 6Н), 1,60–1,80 (м, 2Н), 1,30–1,38 (м, 2Н), 0,81–0,88 (с, 9Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 522 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 67
Соединение 67



[0538] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (500 мг, 0,916 ммоль, 1,0 экв.) и 10% палладия на активированном угле (250 мг) в EtOAc (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в водороде. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-[[1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (480 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

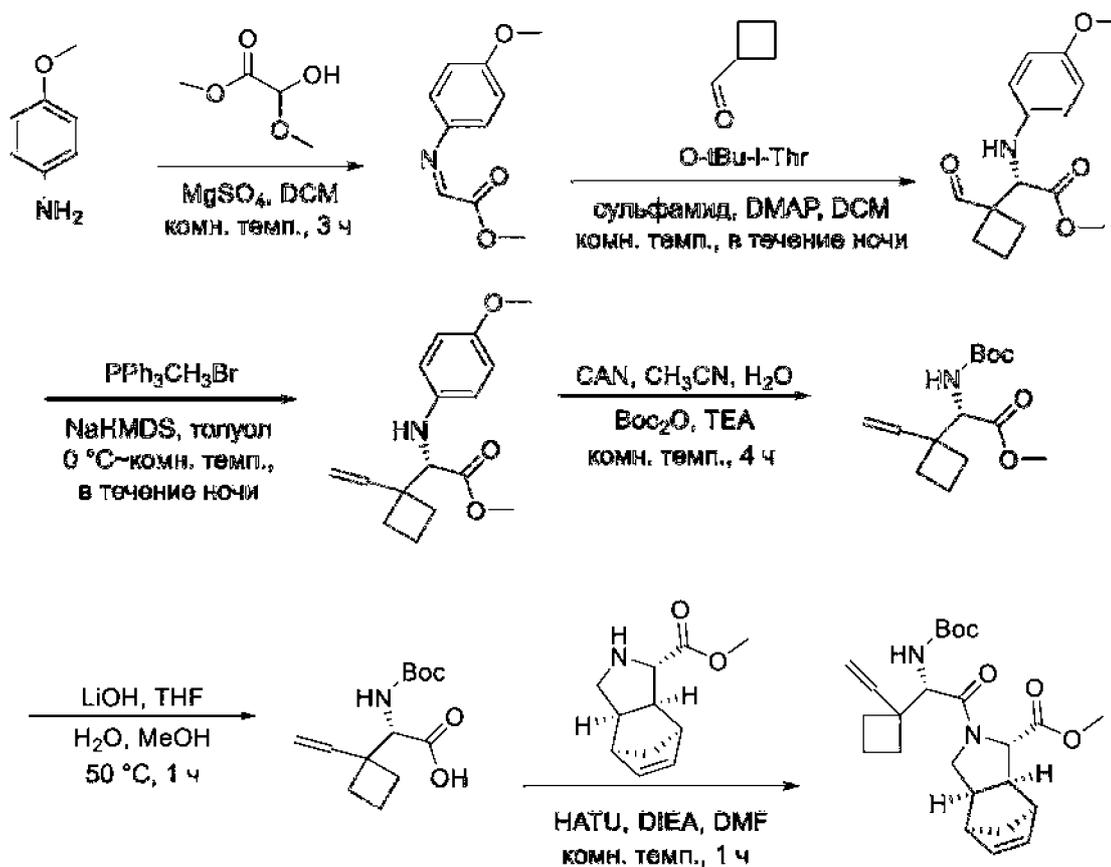
[0539] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-[[1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (480 мг, 0,876 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (390 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 448 [M+H]⁺.

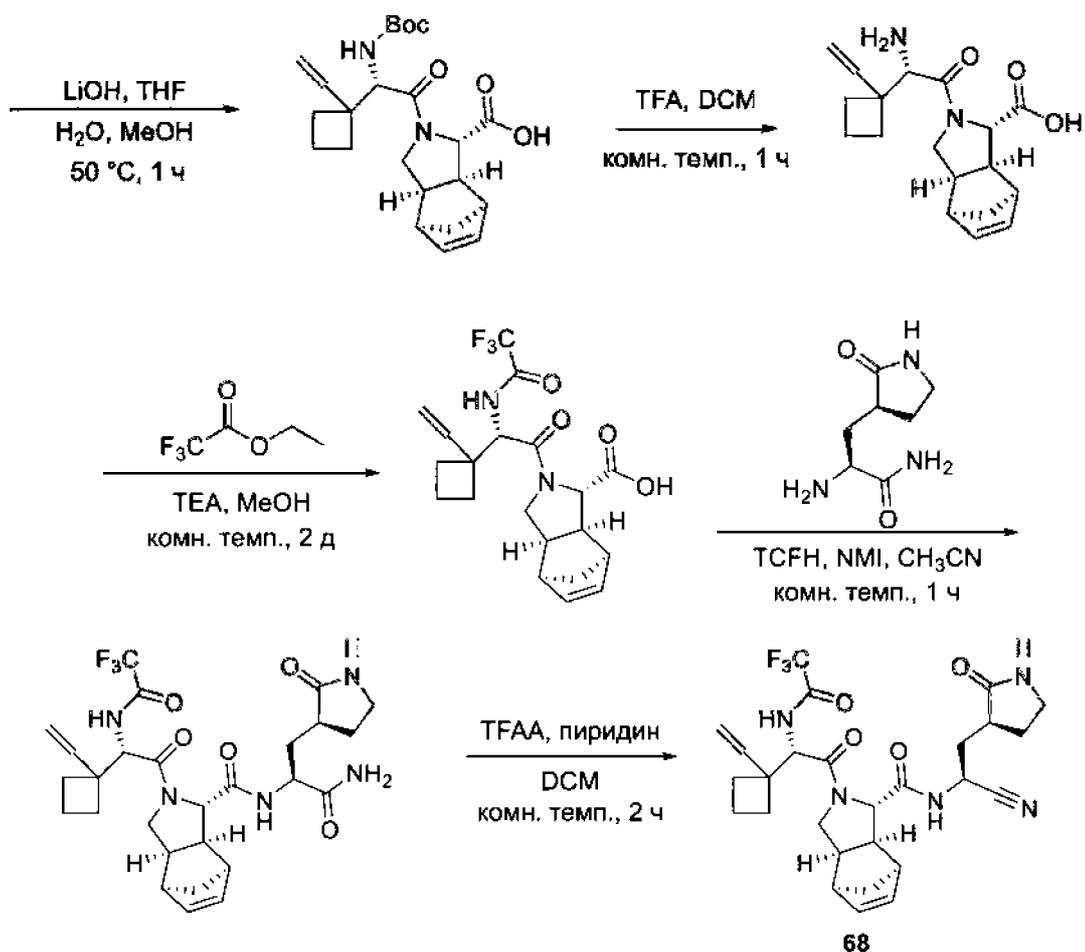
[0540] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (480 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) и этил 2,2-дихлор-2-фторацетата (938 мг, 5,36 ммоль, 5,0 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли триэтиламин (1,41 г, 13,9 ммоль, 13,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 д при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола. Смесь разбавляли водой (20 мл) и доводили до pH = 6 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2,2-дихлор-2-фторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (220 мг, 35%, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 576 [M+H]⁺.

[0541] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2,2-дихлор-2-фторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (220 мг, 0,382 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (120 мг, 1,52 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (136 мг, 0,649 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6,02) с получением (1S,2S,3S,6R,7R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-2-(2,2-дихлор-2-фторацетиламино)-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксамид (57,9 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,69–8,89 (м, 1H), 8,08–8,30 (м, 1H), 7,34–7,80 (м, 1H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,60–4,76 (м, 1H), 4,45–4,59 (м, 1H), 3,78–3,90 (м, 1H), 3,52–3,72 (м, 1H), 3,05–3,25 (м, 2H), 2,60–2,73 (м, 1H), 2,30–2,48 (м, 3H), 2,08–2,29 (м, 3H), 1,61–1,92 (м, 2H), 1,38–1,45 (м, 1H), 1,46–1,60 (м, 1H), 1,18–1,32 (м, 3H), 1,08–1,15 (м, 1H), 0,70–1,15 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 558 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 68
Соединение 68





[0542] К раствору 4-метоксианилина (7,00 г, 56,8 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли метил 2-гидрокси-2-метоксиацетат (6,83 г, 56,8 ммоль, 1,0 экв.) и сульфат магния (34,2 г, 284 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Смесь фильтровали через слой целита и промывали DCM (3 × 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил (Z)-2-((4-метоксифенил)имино)ацетата (11,0 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0543] К смеси порошковых молекулярных сит (5 Å, 5,5 г), 2-амино-3-(трет-бутокс)бутановой кислоты (499 мг, 2,85 ммоль, 0,05 экв.), сульфида (274 мг, 2,85 ммоль, 0,05 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амина (348 мг, 2,85 ммоль, 0,05 экв.) в DCM (60 мл) добавляли метил (Z)-2-((4-метоксифенил)имино)ацетат (11,0 г, 56,9 ммоль, 1,0 экв.) и циклобутираль (7,66 г, 91,1 ммоль, 1,6 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали

DCM (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (16 : 100) с получением метил (S)-2-(1-формилциклобутил)-2-((4-метоксифенил)амино)ацетата (2,6 г, неочищенный) в виде красного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 278 [M+H]⁺.

[0544] К перемешиваемой смеси бромид метилтрифенилфосфания (4,69 г, 13,1 ммоль, 1,4 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (6,55 мл, 13,1 ммоль, 1,4 экв., 2 М в THF) при 0 °С в азоте. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и затем добавляли метил (S)-2-(1-формилциклобутил)-2-((4-метоксифенил)амино)ацетат (2,6 г, 9,38 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (11 : 100) с получением метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-2-(1-винилциклобутил)ацетата (820 мг, 31%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 276 [M+H]⁺.

[0545] К перемешиваемой смеси метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-2-(1-винилциклобутил)ацетата (820 мг, 2,98 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (20 мл) и H₂O (5 мл) добавляли нитрат аммония-церия (8,19 г, 14,9 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Добавляли THF (5 мл) и смесь подщелачивали до pH = 8 триэтиламино. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,90 г, 17,9 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили H₂O (30 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (6 : 100) с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-винилциклобутил)ацетата (470 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,72–5,80 (м, 1H), 5,35–5,52 (м, 2H), 4,45–4,50 (м, 1H), 3,72 (с, 3H),

2,25–2,45 (м, 1H), 2,10–2,21 (м, 2H), 1,75–2,00 (м, 3H), 1,47 (с, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 $[M+H]^+$.

[0546] К смеси метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-винилциклобутил)ацетата (470 мг, 1,75 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл), H₂O (2 мл) и MeOH (1 мл) добавляли гидроксид лития (209 мг, 8,73 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 50 °С и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь доводили до pH = 5 HCl (1 M). Смесь экстрагировали EA (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-винилциклобутил)уксусной кислоты (420 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 256 $[M+H]^+$.

[0547] К смеси (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-винилциклобутил)уксусной кислоты (467 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (834 мг, 2,19 ммоль, 1,2 экв.) в диметилформамиде (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,42 г, 11,0 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания 20 мин добавляли метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата гидрохлорид (420 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (430 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 431 $[M+H]^+$.

[0548] К смеси метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (430 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл), MeOH (1 мл) и H₂O (2 мл) добавляли гидроксид лития (120 мг, 4,99 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 50 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь доводили до pH = 5 HCl (1 M). Смесь

экстрагировали EA (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (310 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 417 [M+H]⁺.

[0549] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (310 мг, 0,744 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), перемешанную при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-амино-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (280 мг, неочищенный) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 317 [M+H]⁺.

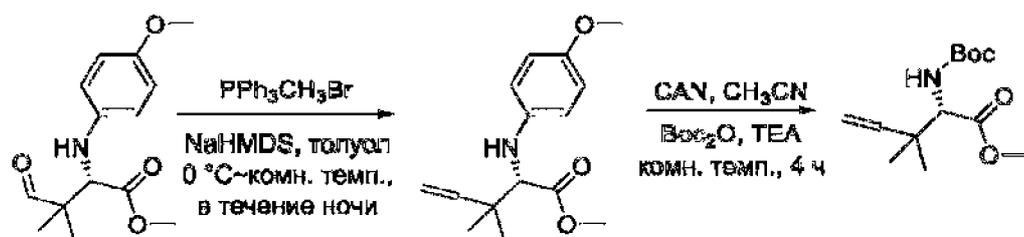
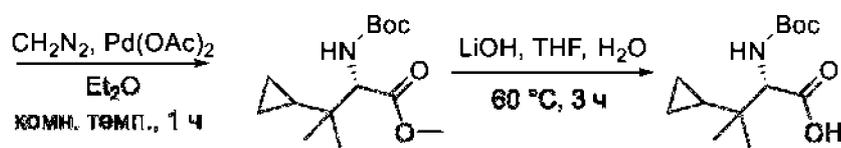
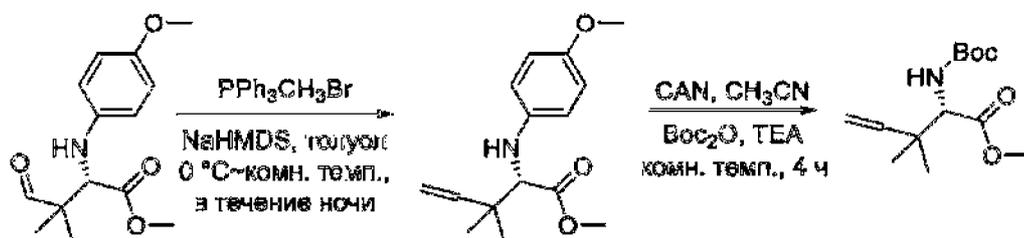
[0550] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-амино-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (280 мг, 0,885 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли триэтиламин (1,07 г, 10,6 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетат (1,26 г, 8,85 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 д при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь доводили до pH = 4 HCl (1 M) и затем экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-(2,2,2-трифторацетамидо)-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (260 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 413 [M+H]⁺.

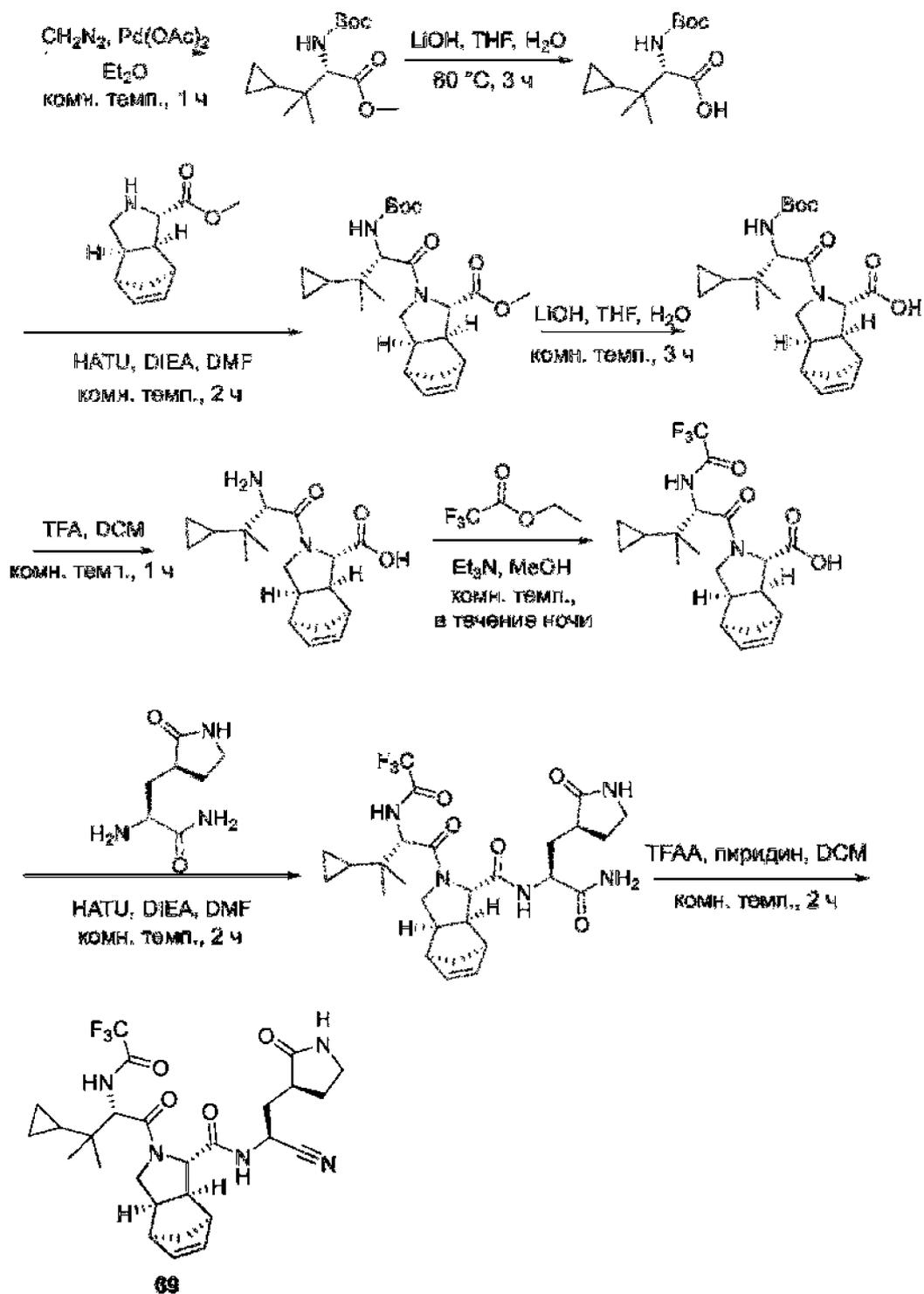
[0551] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(1-этинилциклобутил)-2-(2,2,2-трифторацетамидо)ацетил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (260 мг, 0,630 ммоль, 1,00 экв.) в CH₃CN (5 мл) добавляли N,N,N,N-

тетраметилхлорформадиния гексафторфосфат (212 мг, 0,756 ммоль, 1,2 экв.) и 1-метил-1H-имидазол (311 мг, 3,78 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (108 мг, 0,630 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(2,2,2-трифторацетида)-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (130 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566 [M+H]⁺.

[0552] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(2,2,2-трифторацетида)-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (130 мг, 0,230 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (90,9 мг, 1,15 ммоль, 5,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (86,9 мг, 0,414 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD 30 × 150 мм 5 мкм, n; подвижная фаза А: Вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 8 мин, 60% В; длина волны: 254/220 нм; время удерж. 1 (мин): 6;) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-2-(2,2,2-трифторацетида)-2-(1-винилциклобутил)ацетил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (46,2 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,94–9,00 (м, 1H), 8,60–8,77 (м, 1H), 7,38–7,52 (м, 1H), 5,99–6,18 (м, 2H), 5,83–5,98 (м, 1H), 5,15–5,20 (м, 2H), 4,79–4,92 (м, 1H), 4,52–4,69 (м, 1H), 3,88–4,02 (м, 1H), 3,56–3,64 (м, 1H), 3,27–3,34 (м, 1H), 3,00–3,21 (м, 3H), 2,84–2,97 (м, 2H), 2,66–2,79 (м, 1H), 2,24–2,40 (м, 2H), 1,97–2,21 (м, 3H), 1,56–1,66 (м, 3H), 1,68–1,89 (м, 3H), 1,31–1,43 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 548 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 69
Соединение 69





[0553] К раствору бромида метилтрифенилфосфания (13,2 г, 37,2 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (6,80 г, 37,2 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С. Смесь подогревали до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин.

После охлаждения до 0 °С добавляли раствор метил (2S)-2-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметил-4-оксобутаноата (9,00 г, 33,9 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле. Смесь перемешивали в течение ночи и выливали в ледяную воду (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (12 : 88) с получением метил (2S)-2-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметилпент-4-еноата (5,00 г, 56%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 264 [M+H]⁺.

[0554] К перемешиваемой смеси метил (2S)-2-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметилпент-4-еноата (5,00 г, 18,9 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (45 мл) и H₂O (15 мл) добавляли нитрат аммония-церия (52,2 г, 94,9 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смеси добавляли THF (10 мл) и подщелачивали до pH = 8 триэтиламином. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (24,8 г, 113 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой. Смесь экстрагировали ЕА (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (1 : 9) с получением метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-еноата (3,2 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 158 [M-100+H]⁺.

[0555] К раствору метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилпент-4-еноата (1,80 г, 7,00 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O (20 мл) при -30 °С добавляли diazometan (54,0 г, 210 ммоль, 30,0 экв.) и ацетат палладия (II) (0,235 г, 1,05 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали простым диэтиловым эфиром (3 × 80 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (13 : 87) с получением метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-

метилбутаноата (0,800 г, 42%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 272 $[M+H]^+$.

[0556] К перемешиваемой смеси метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-метилбутаноата (800 мг, 2,95 ммоль, 1,0 экв.) в THF (18 мл) и H₂O (18 мл) добавляли гидроксид лития (338 мг, 14,7 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С. Смесь подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (2 М). Водный слой экстрагировали EA (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-метилбутановой кислоты (500 мг, неочищенная) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 258 $[M+H]^+$.

[0557] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-метилбутановой кислоты (500 мг, 1,94 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (886 мг, 2,33 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,50 г, 11,6 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилат (375 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-метилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата (450 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 433 $[M+H]^+$.

[0558] К перемешиваемой смеси метил (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-метилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата (450 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли гидроксид лития (119 мг, 5,20 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и затем подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (1 М). Водный слой экстрагировали EA (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл) и сушили над безводным

сульфатом натрия. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-метилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (400 мг, неочищенный) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 419 [M+H]⁺.

[0559] К перемешиваемой смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-метилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (400 мг, 0,956 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,7 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3-циклопропил-3-метилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (338 мг, неочищенная) в виде коричнево-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 319 [M+H]⁺.

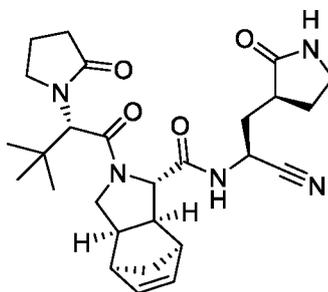
[0560] К перемешиваемой смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3-циклопропил-3-метилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (0,338 г, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (1,28 г, 12,7 ммоль, 12 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (1,50 г, 10,6 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем подкисляли до pH = 4 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3-циклопропил-3-метил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (0,33 г, 75%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 415 [M+H]⁺.

[0561] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3-циклопропил-3-метил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (285 мг, 0,688 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (313 мг, 0,825 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (531 мг, 4,12 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (117 мг, 0,688 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со

смесью CH₃CN/ вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-{{(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3-циклопропил-3-метил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}дец-8-ен-3-ил}формамино}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамина (160 мг, 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568 [M+H]⁺.

[0562] К смеси (2S)-2-{{(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3-циклопропил-3-метил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}дец-8-ен-3-ил}формамино}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамина (160 мг, 0,282 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (77,9 мг, 0,987 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (94,7 мг, 0,451 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Kinetex EVO C18, 30 × 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 39% В до 59% В в течение 7 мин, 59% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3-циклопропил-3-метил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]}дец-8-ен-3-карбоксамид (79,8 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,10–9,15 (м, 2H), 7,30–7,65 (м, 1H), 5,95–6,30 (м, 2H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,55–4,75 (м, 1H), 3,85–4,30 (м, 1H), 3,60–3,80 (м, 1H), 3,35–3,60 (м, 1H), 3,10–3,30 (м, 2H), 3,00–3,05 (м, 1H), 2,80–3,00 (м, 2H), 2,65–2,80 (м, 1H), 2,25–2,45 (м, 1H), 2,00–2,25 (м, 2H), 1,60–1,95 (м, 2H), 1,30–1,50 (м, 2H), 0,60–0,98 (м, 7H), 0,20–0,35 (м, 3H), 0,05–0,20 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 70
Соединение 70



[0563] Соединение 70 получали аналогично описанному для соединения 42 с использованием (S)-3,3-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутановой кислоты вместо метил (S)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бутановой кислоты. ^1H ЯМР (500 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,54 (д, 1H), 7,30–7,44 (м, 1H), 5,97–6,12 (м, 2H), 4,77–4,94 (м, 1H), 4,21–4,55 (м, 1H), 3,95–4,06 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,41–3,56 (м, 1H), 3,25–3,40 (м, 2H), 3,07–3,24 (м, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,85–2,95 (м, 2H), 2,68–2,82 (м, 1H), 2,29–2,41 (м, 2H), 2,05–2,24 (м, 3H), 1,65–1,98 (м, 4H), 1,39 (м, 2H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

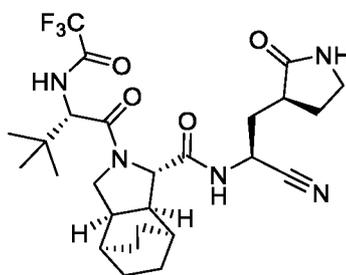
[0564] (S)-3,3-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутановая кислота: К суспензии метил (S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорида (1 г, 5,52 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл), охлажденной при 0 °С, добавляли пиридин (0,91 мл, 11,0 ммоль, 2,0 экв.) и 4-бромбутаноил хлорид (0,76 мл, 6,62 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем промывали водой. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 10 до 15%) в гексане с получением метил (S)-2-(4-бромбутанамидо)-3,3-диметилбутаноата (1,1 г, 68%) в виде желтой жидкости.

[0565] К раствору метил (S)-2-(4-бромбутанамидо)-3,3-диметилбутаноата (500 мг, 1,70 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли NaNH (68 мг, 2,83 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением насыщ. NH_4Cl . Смесь экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали холодной водой (3 × 10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 10 до 15%) в гексане с получением метил (S)-3,3-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутаноата (250 мг, 69%) в виде желтой жидкости.

[0566] К раствору метил (S)-3,3-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутаноата (400 мг, 1,86 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) и воде (2 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (197 мг, 4,67 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем частично концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали Et₂O (2 × 10 мл). Водный слой подкисляли 2 н. HCl и экстрагировали 10% изо-PrOH в DCM (5 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 5% Et₂O в пентане с получением (S)-3,3-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутановой кислоты (250 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 12,76 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 2,19–2,27 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

ПРИМЕР 71
Соединение 71



[0567] Соединение 71 получали аналогично описанному для соединения 58 с использованием (+/-)-метил (1S,3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-1H-4,7-этанозиоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида вместо (+/-)-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-октагидро-1H-4,7-эпоксиизоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,50–8,98 (м, 2H), 7,32–7,46 (м, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,59–4,77 (м, 1H), 4,27–4,54 (м, 1H), 3,57–3,94 (м, 2H), 3,05–3,22 (м, 2H), 2,10–2,44 (м, 4H), 1,65–1,85 (м, 3H), 1,22–1,62 (м, 10H), 0,90–1,09 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 540 [M+H]⁺.

[0568] (+/-)-Метил (1S,3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-1H-4,7-этанозиоиндол-1-карбоксилата гидрохлорид: смесь (3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-

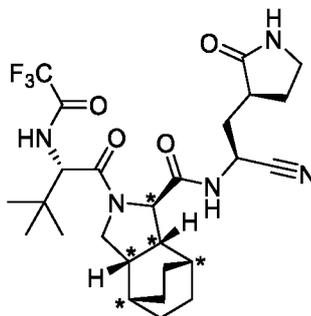
этанойзоиндола (7 г, 46,9 ммоль, 1,0 экв.) и 10% Pd/C (700 мг) в MeOH (150 мл) перемешивали при комн. темп. под давлением H₂ (60 фунтов на кв. дюйм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, и твердый материал промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-1H-4,7-этанойзоиндола (6,1 г, 86%) в виде бесцветного масла.

[0569] К раствору (3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-1H-4,7-этанойзоиндола (500 мг, 3,31 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли IBX (926 мг, 3,31 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 60 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь промывали насыщ. дитионатом натрия (10 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщ. раствором карбоната натрия (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Водные фазы экстрагировали DCM (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 2 до 3%) в DCM с получением (3aS,4S,7R,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанойзоиндола (335 мг, 68%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0570] К раствору (3aS,4S,7R,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-4,7-этанойзоиндола (330 мг, 2,21 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3,3 мл) и MeOH (0,3 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли TMSCN (0,7 мл, 5,53 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 0–10 °C в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 15 до 20%) в PE с получением (+/-)-(1S,3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-1H-4,7-этанойзоиндол-1-карбонитрила (330 мг, 85%) в виде белого масла.

[0571] Раствор (+/-)-(1S,3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-1H-4,7-этанойзоиндол-1-карбонитрила (330 мг, 1,87 ммоль, 1,0 экв.) в 4 н. HCl в MeOH (6,6 мл) перемешивали в течение 6 ч при 60 °C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (+/-)-метил (1S,3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-1H-4,7-этанойзоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (400 мг, 87%) в виде белого масла.

ПРИМЕР 71-1
Соединение 71a



[0572] Соединение 71a получали аналогично описанному для соединения 59a с использованием 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-октагидро-2H-4,7-этанойзоиндол-1,2-дикарбоксилата вместо 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанойзоиндол-1,2-дикарбоксилата. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,53–8,91 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,25–4,54 (м, 1H), 3,71–3,94 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,17–2,38 (м, 2H), 1,99–2,13 (м, 1H), 1,66–1,87 (м, 3H), 1,20–1,64 (м, 10H), 0,90–1,08 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 538 [M-H].

[0573] 2-(Трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-октагидро-2H-4,7-этанойзоиндол-1,2-дикарбоксилат: к раствору (+/-)-метил (1S,3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-1H-4,7-этанойзоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (1,8 г, 7,33 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (36 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли Na₂CO₃ (3,1 г, 29,3 ммоль, 4,0 экв.) и Вос₂О (6,4 г, 29,3 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЕА (100 мл) и промывали водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 10 до 20%) в РЕ с получением (+/-)-2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-2H-4,7-этанойзоиндол-1,2-дикарбоксилата (2,0 г, 95%) в виде бесцветного масла.

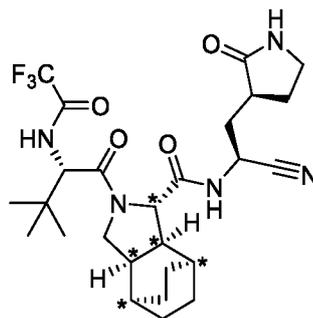
[0574] (+/-)-2-(Трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4R,7S,7aS)-октагидро-2H-4,7-этанойзоиндол-1,2-дикарбоксилат (2,0 г) очищали препаративной СФХ с использованием следующих условий: колонка: Chiralpak IG, 30 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: СО₂, подвижная фаза В: гексан/изо-PrOH (1/1); скорость потока: 90

г/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар. В результате очистки получали 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-октагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат (400 мг) и 2-(трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4R*,7S*,7aS*)-октагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат (350 мг).

[0575] 2-(Трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-октагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,21–4,35 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,48–3,70 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 1,30–1,75 (м, 19H). [α]²⁵_D: +30,1° (с 0,1, CHCl₃). СФХ: CHIRALPAK IG, 4,6 × 150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: гексан/изо-PrOH (1/1); скорость потока: 3 г/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар, вр. удерж.: 2,02 мин.

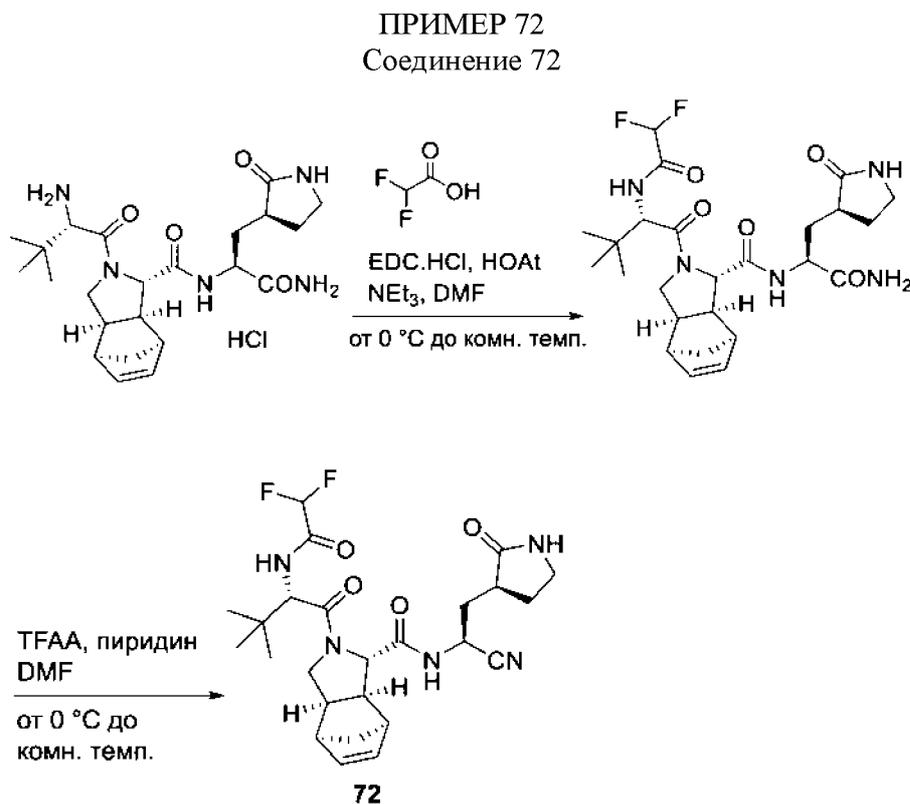
[0576] 2-(Трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4R*,7S*,7aS*)-октагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,21–4,35 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,48–3,70 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 1,30–1,75 (м, 19H). [α]²⁵_D: -33,1° (с 0,1, CHCl₃). СФХ: CHIRALPAK IG, 4,6 × 150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: гексан/изо-PrOH (1/1); скорость потока: 3 г/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки: 30 °С; противодавление: 100 бар, вр. удерж.: 2,43 мин.

ПРИМЕР 71-2
Соединение 71b



[0577] Соединение 71b получали аналогично описанному для соединения 59a с использованием 2-(трет-бутил) 1-метил (1S*,3aR*,4R*,7S*,7aS*)-октагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилата вместо 2-(трет-бутил) 1-метил (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-этанозииндол-1,2-дикарбоксилата. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,65–8,98 (м, 2H), 7,37–7,50 (м,

1H), 4,92 (m, 1H), 4,62–4,72 (m, 1H), 4,28–4,52 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80–3,85 (m, 1H), 3,06–3,20 (m, 2H), 2,33–2,43 (m, 1H), 2,22–2,13 (m, 3H), 1,67–1,81 (m, 3H), 1,22–1,64 (m, 10H), 0,95–1,05 (m, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 540 [M+H]⁺.

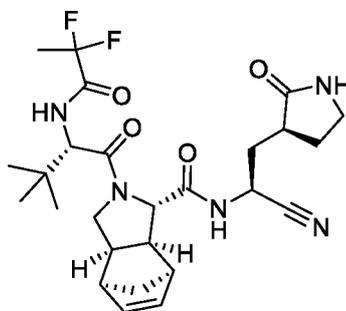


[0578] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида гидрохлорида (120 мг, 0,249 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,2 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли 2,2-дифторуксусную кислоту (60 мг, 0,625 ммоль, 1,0 экв.), EDC·HCl (96 мг, 0,501 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (35 мг, 0,257 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,172 мл, 1,25 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(2,2-дифторацетида)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-

гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (65 мг, 50%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 524 $[M+H]^+$.

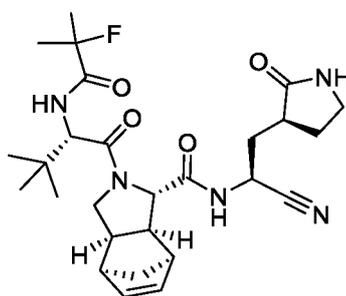
[0579] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(2,2-дифторацетиамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (65 мг, 0,124 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,7 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли пиридин (0,030 мл, 0,372 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,035 мл; 0,248 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка X-SELECT-C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-2-(2,2-дифторацетиамидо)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (26 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,57–8,85 (м, 1H), 7,93–8,38 (м, 1H), 7,28–7,45 (м, 1H), 6,10–6,45 (м, 1H), 5,94–6,06 (м, 2H), 4,62–4,96 (м, 1H), 4,48 (д, 1H), 3,96–4,15 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,37–3,51 (м, 1H), 3,03–3,22 (м, 3H), 2,89–2,95 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,64–1,83 (м, 2H), 1,32–1,45 (м, 2H), 0,83–0,97 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 506 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 73
Соединение 73



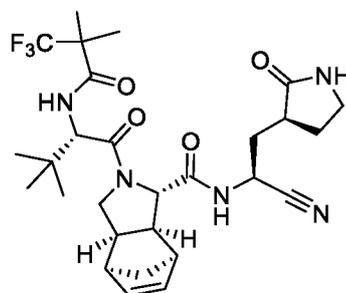
[0580] Соединение 73 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием 2,2-дифторпропановой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58–8,82 (м, 1H), 6,95–7,50 (м, 2H), 5,92–6,18 (м, 2H), 4,69–4,95 (м, 1H), 4,46 (д, 1H), 3,97–4,13 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,36–3,49 (м, 1H), 3,02–3,25 (м, 3H), 2,90–3,00 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,63–1,85 (м, 5H), 1,31–1,45 (м, 2H), 0,80–0,99 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 74
Соединение 74

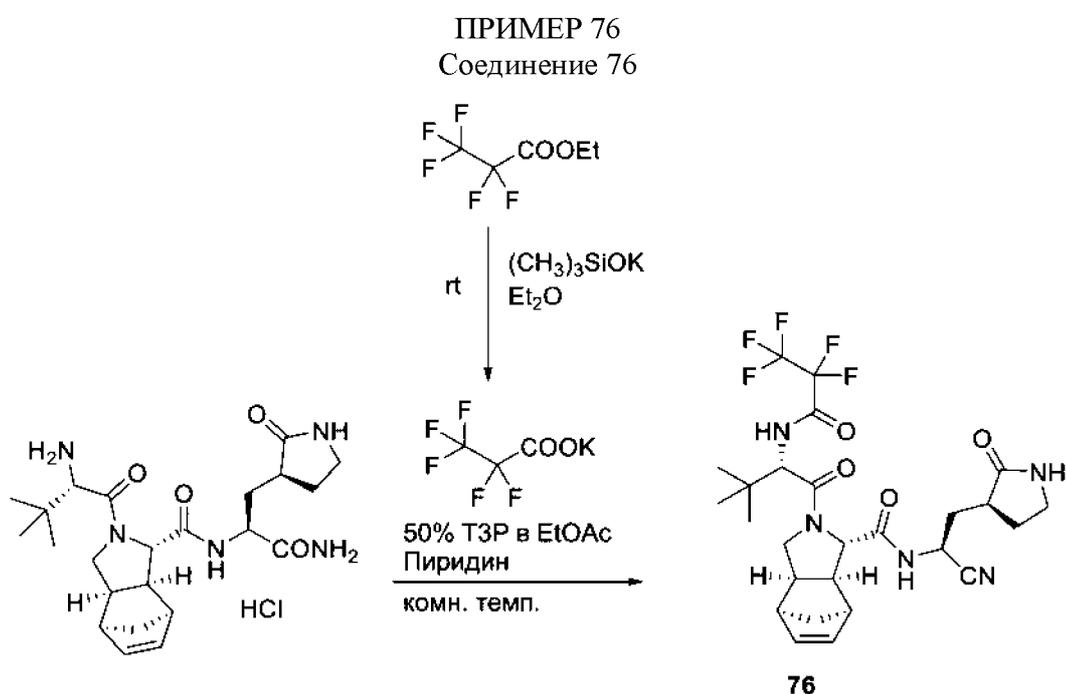


[0581] Соединение 74 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием 2-фтор-2-метилпропановой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,54–8,81 (м, 1H), 7,28–7,47 (м, 1H), 6,57–6,90 (м, 1H), 5,92–6,20 (м, 2H), 4,68–4,95 (м, 1H), 4,44 (д, 1H), 3,98–4,12 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,35–3,55 (м, 1H), 3,02–3,25 (м, 3H), 2,98–2,88 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,64–1,88 (м, 2H), 1,32–1,58 (м, 8H), 0,83–0,96 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 75
Соединение 75



[0582] Соединение 75 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,56–8,79 (м, 1H), 7,29–7,47 (м, 1H), 6,39–6,78 (м, 1H), 5,84–6,23 (м, 2H), 4,68–4,95 (м, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,00–4,13 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,36–3,51 (м, 1H), 3,03–3,22 (м, 3H), 2,90–3,00 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,62–1,90 (м, 2H), 1,21–1,46 (м, 8H), 0,78–0,98 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

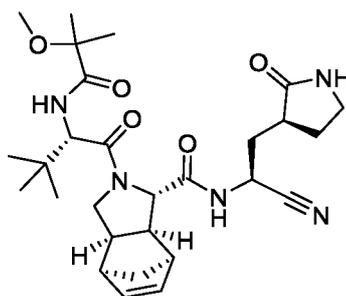


[0583] К суспензии триметилсиланолата калия (67 мг, 0,522 ммоль, 1,0 экв.) в Et_2O (1 мл), охлажденной при 0°C , по каплям добавляли раствор этил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноата (100 мг, 0,521 ммоль, 1,0 экв.) в Et_2O (1 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O . Твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением 2,2,3,3,3-пентафторпропаноата калия (85 мг, 80%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0584] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида гидрохлорида (60 мг, 0,124 ммоль,

1,0 экв.), 2,2,3,3,3-пентафторпропаноата калия (25 мг, 0,195 ммоль, 1,6 экв.) и 50% ТЗР в ЕА (0,390 г, 1,25 ммоль, 10,0 экв.), охлажденной при 0 °С, добавляли пиридин (0,050 мл, 0,620 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ЕА (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM и препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-TRIART-C18, 25 × 150 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 22 мл/мин; градиент: от 20% В до 80% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо) бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (30 мг, 40%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,49–8,83 (м, 2H), 7,29–7,46 (м, 1H), 5,91–6,22 (м, 2H), 4,60–4,97 (м, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,00–4,16 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,36–3,51 (м, 1H), 3,03–3,23 (м, 3H), 2,88–2,96 (м, 2H), 2,72 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,64–1,94 (м, 2H), 1,35–1,46 (м, 2H), 0,82–1,00 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 574 [M+H]⁺.

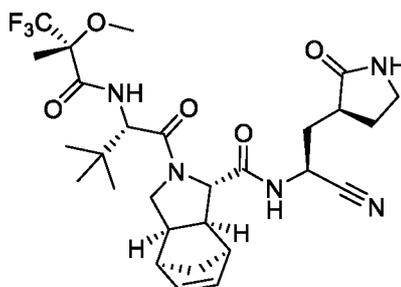
ПРИМЕР 77
Соединение 77



[0585] Соединение 77 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием 2-метокси-2-метилпропановой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,57–8,80 (м, 1H), 7,29–7,47 (м, 1H), 6,78–7,01 (м, 1H), 5,86–6,20 (м, 2H), 4,70–4,96 (м, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,98–4,12 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,33–3,54 (м, 1H), 3,05–3,23 (м, 6H), 2,86–2,94 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,15

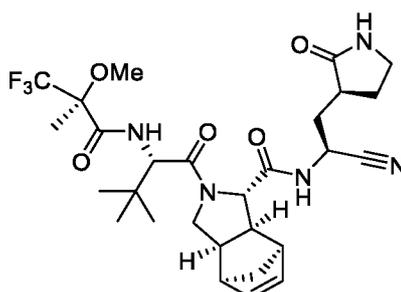
(м, 2H), 1,64–1,84 (м, 2H), 1,17–1,43 (м, 8H), 0,80–0,96 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 528 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 78
Соединение 78



[0586] Соединение 78 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропановой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,56–8,74 (м, 1H), 7,30–7,46 (м, 1H), 6,94–7,20 (м, 1H), 5,87–6,22 (м, 2H), 4,75–4,98 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 3,97–4,13 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,36–3,54 (м, 1H), 3,29–3,33 (м, 3H), 3,02–3,25 (м, 3H), 2,87–2,97 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,62–1,93 (м, 2H), 1,33–1,58 (м, 5H), 0,78–0,93 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 580 [M-H]⁻.

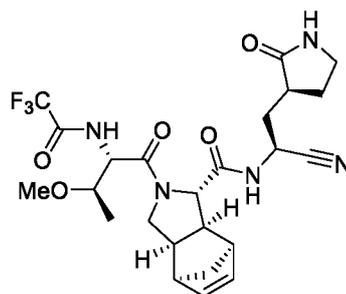
ПРИМЕР 79
Соединение 79



[0587] Соединение 79 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-метилпропановой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, 362К, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (уш. с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,95–7,21 (м, 1H), 5,84–6,22 (м, 2H), 4,55–4,93 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,01–4,13 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,37–3,44 (м, 3H), 3,05–3,21 (м, 3H), 2,87–2,94 (м, 2H), 2,73

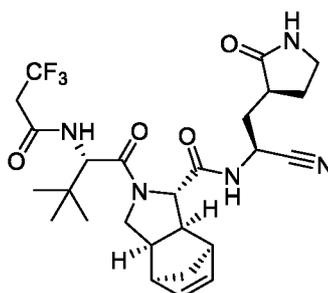
(м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,65–1,87 (м, 2H), 1,50–1,57 (м, 3H), 1,37 (м, 2H), 0,83–0,95 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 580 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 80
Соединение 80



[0588] Соединение 80 получали аналогично описанному для соединения 3 с использованием О-метил-L-треонина вместо (2S,3R)-2-амино-3-(трет-бутокси)бутановой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, 362К, DMSO-*d*₆) δ 8,98–9,26 (уш. с, 1H), 8,44–8,70 (м, 1H), 7,27–7,49 (м, 1H), 5,92–6,22 (м, 2H), 4,75–4,95 (м, 1H), 4,20–4,46 (м, 1H), 3,90–4,02 (м, 1H), 3,54–3,74 (м, 2H), 3,33–3,52 (м, 1H), 3,15–3,30 (м, 3H), 3,04–3,14 (м, 3H), 2,88–2,97 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,62–1,89 (м, 2H), 1,30–1,45 (м, 2H), 0,94–1,12 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 524 [M-H]⁻.

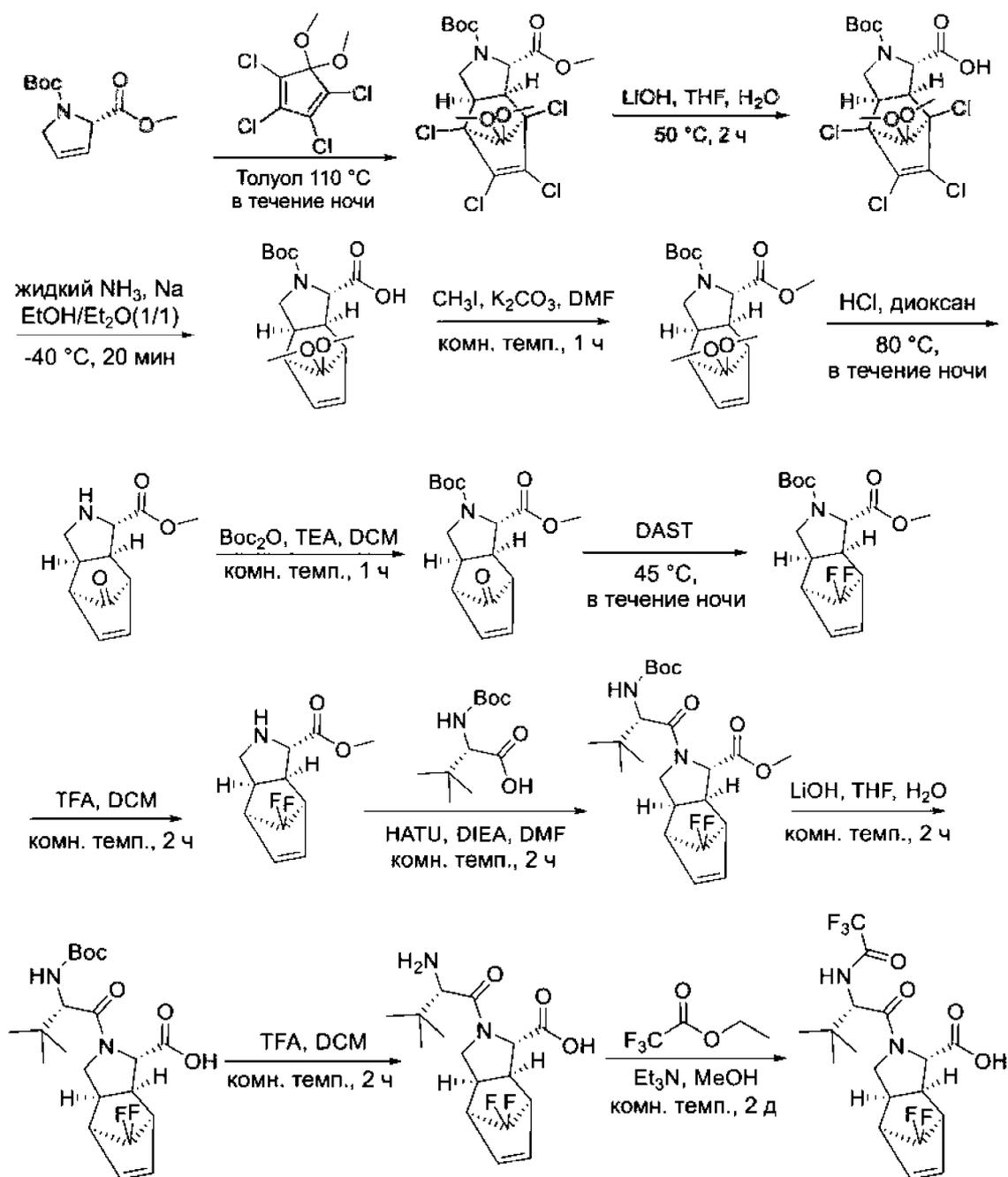
ПРИМЕР 81
Соединение 81

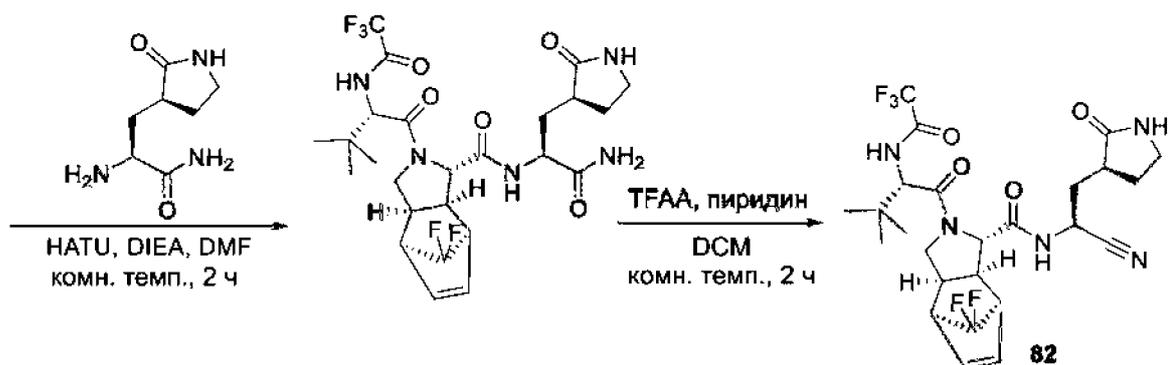


[0589] Соединение 81 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием 3,3,3-трифторпропановой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) 8,60–8,74 (м, 1H), 7,80–8,10 (м, 1H), 7,34–7,46 (м, 1H), 5,93–6,18 (м, 2H), 4,67–4,94 (м, 1H), 4,15–4,48 (м, 1H), 3,97–4,11 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,34 (м, 2H), 3,05–3,23 (м, 3H), 2,87–2,96 (м, 2H), 2,72 (м, 1H),

2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,64–1,89 (m, 2H), 1,35–1,45 (m, 2H), 0,83–0,97 (m, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 538 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 82
Соединение 82





[0590] Смесь 1,2,3,4-тетрахлор-5,5-диметоксициклопента-1,3-диена (17,4 г, 66,0 ммоль, 1,5 экв.) и 1-трет-бутил 2-метил (2S)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 44,0 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение ночи при 110 °С в азоте и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (17 : 100) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке С18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 4-трет-бутил 3-метил (1S,2S,3S,6R,7R)-1,7,8,9-тетрахлор-10,10-диметокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (7,5 г, 31%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,02–4,23 (м, 1H), 3,65–3,77 (м, 3H), 3,51–3,58 (м, 3H), 3,45–3,49 (м, 3H), 3,31–3,44 (м, 4H), 1,23–1,47 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 392 [M-Вос+H]⁺.

[0591] К перемешиваемому раствору 4-трет-бутил 3-метил (1S,2S,3S,6R,7R)-1,7,8,9-тетрахлор-10,10-диметокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (7,50 г, 15,2 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF (40 мл) / вода (40 мл) добавляли гидроксид лития (1,46 г, 61,0 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Смесь доводили до pH = 6 соляной кислотой (2 М) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2S,3S,6R,7R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1,7,8,9-тетрахлор-10,10-диметокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (6,3 г, 86%, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹Н

ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,99–4,08 (м, 1H), 3,50–3,58 (м, 3H), 3,43–3,47 (м, 3H), 3,22–3,42 (м, 4H), 1,25–1,48 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 378 [M-Вос+H]⁺.

[0592] К перемешиваемому раствору натрия (6 × 1,68 г, 438 ммоль, 35,0 экв.) в жидком NH₃ (6 × 34 мл) добавляли (1S,2S,3S,6R,7R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1,7,8,9-тетрахлор-10,10-диметокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновую кислоту (6 × 1,00 г, 12,5 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH / простой эфир (6 × 16 мл, соотношение 1 : 1) по каплям в азоте при -40 °С в течение 20 мин. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -40 °С и затем добавляли NH₄Cl(s) (6 × 2 г). Смесь подогрели до комн. темп. в течение 2 ч и затем разбавляли водой (6 × 50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (300 мл). Водную фазу доводили до pH = 6 соляной кислотой (2 M). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-10,10-диметокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (3,4 г, неочищенная) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 240 [M-Вос+H]⁺.

[0593] К перемешиваемой смеси (1R,2R,3S,6S,7S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-10,10-диметокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (3,40 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (2,22 г, 16,0 ммоль, 1,6 экв.) в DMF (30 мл) добавляли йодметан (1,49 г, 10,5 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (31 : 100) с получением 4-трет-бутил 3-метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10,10-диметокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (1,62 г, 41%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,07–6,23 (м, 2H), 3,70–3,86 (м, 1H), 3,60–3,69 (м, 3H), 3,26–3,33 (м, 1H), 3,08–3,12 (м, 3H), 3,01–3,07 (м, 2H), 2,97–3,00 (м, 3H), 2,78–2,96 (м, 3H), 1,23–1,44 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 254 [M-Вос+H]⁺.

[0594] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10,10-диметокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (1,62 г, 4,58 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (20 мл, 4 М в диоксане). Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата (949 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 208 [M+H]⁺.

[0595] К перемешиваемой смеси метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата (949 мг, 4,57 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,39 г, 13,7 ммоль, 3,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,30 г, 5,95 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (29 : 100) с получением 4-трет-бутил 3-метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (800 мг, 56%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,46–6,71 (м, 2H), 3,80–4,00 (м, 1H), 3,57–3,75 (м, 3H), 3,38–3,48 (м, 1H), 2,95–3,27 (м, 5H), 1,11–1,49 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 208 [M-Вос+H]⁺.

[0596] Смесь 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8-оксо-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (500 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиламиносеры трифториде (10 мл) перемешивали в течение ночи при 45 °С. Смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл). Реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (50 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали силикагелевой хроматографией с РЕ : ЕА (7 : 3) с получением 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8,8-дифтор-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (350 мг, 65%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 230 [M-Вос+H]⁺.

[0597] К перемешиваемой смеси 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8,8-дифтор-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (350 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,3 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (243 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 230 [M+H]⁺.

[0598] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (246 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (485 мг, 1,28 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (825 мг, 6,38 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилат (243 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (300 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,58–6,72 (м, 1H), 6,02–6,35 (м, 2H), 4,19–4,31 (м, 1H), 4,05–4,13 (м, 1H), 3,70–3,87 (м, 1H), 3,61–3,69 (м, 3H), 3,43–3,59 (м, 1H), 3,19–3,36 (м, 2H), 2,93–3,16 (м, 2H), 1,30–1,49 (м, 9H), 0,77–1,00 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 443 [M+H]⁺.

[0599] К перемешиваемому метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилату (300 мг, 0,680 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (81,2 мг, 3,39 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь подкисляли до рН = 3 соляной кислотой (2 М) и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном

давлении с получением (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (265 мг, неочищенная) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,51–13,00 (м, 1H), 6,43–6,78 (м, 1H), 5,93–6,33 (м, 2H), 4,10–4,19 (м, 1H), 3,65–3,89 (м, 1H), 3,48–3,60 (м, 1H), 3,15–3,44 (м, 3H), 2,90–3,13 (м, 2H), 1,22–1,60 (м, 9H), 0,61–1,04 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

[0600] К перемешиваемой смеси (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (265 мг, 0,618 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторукусную кислоту (1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (203 мг, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 329[M+H]⁺.

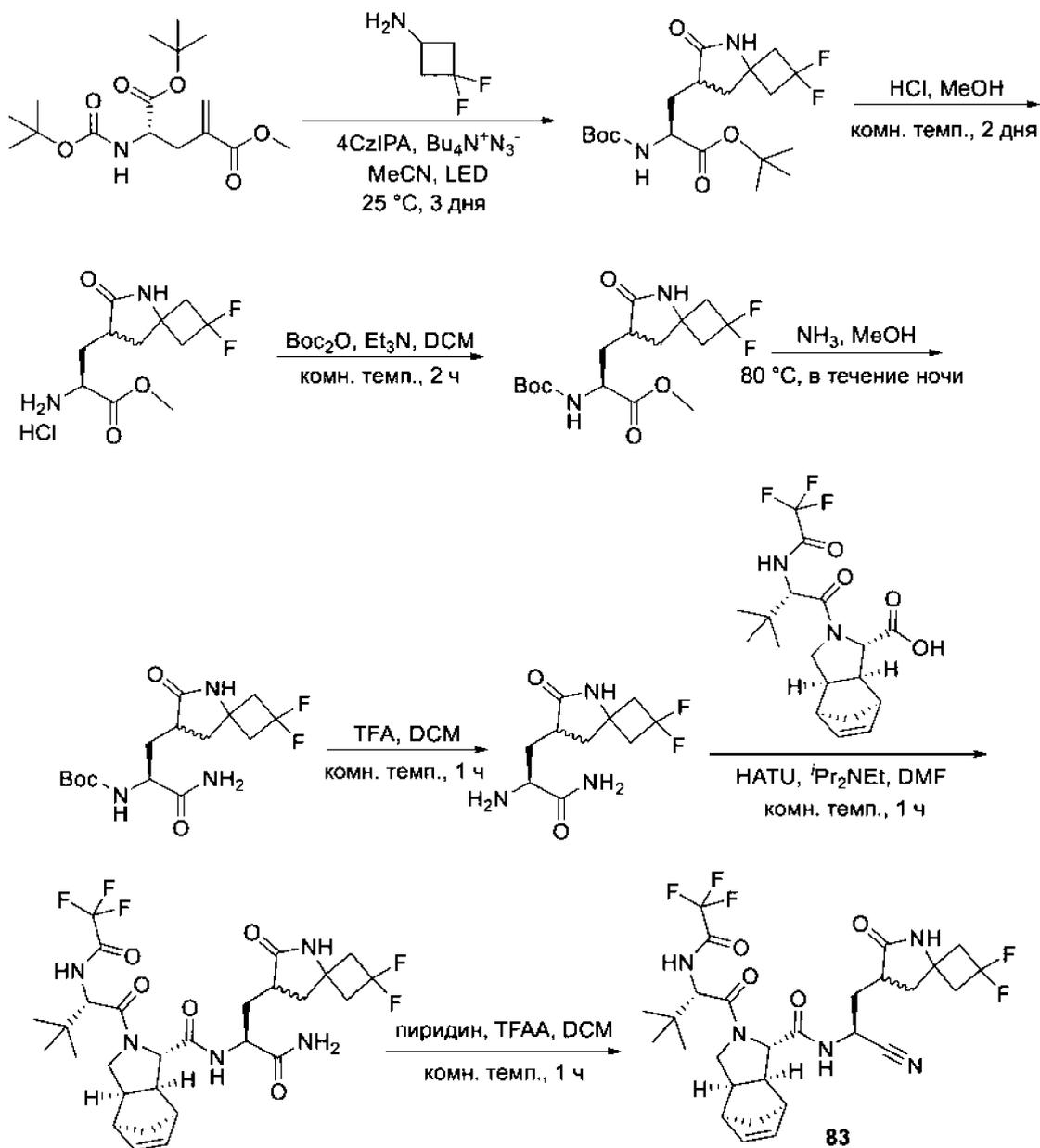
[0601] К перемешиваемой смеси (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (203 мг, 0,618 ммоль, 1,0 экв.) и триметиламина (750 мг, 7,41 ммоль, 12 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (878 мг, 6,18 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. и затем подкисляли до pH = 4 соляной кислотой (2 M). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (250 мг, неочищенная) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 425 [M+H]⁺.

[0602] К смеси (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (250 мг, 0,590 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (269 мг, 0,708 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-

изопропилпропан-2-амин (457 мг, 3,54 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (101 мг, 0,590 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aS,4S,7R,7aR)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (170 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 578 [M+H]⁺.

[0603] К смеси (1S,3aS,4S,7R,7aR)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (170 мг, 0,294 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли пиридин (92,4 мг, 1,17 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (92,6 мг, 0,441 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 7 мин, 60% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (1S,3aS,4S,7R,7aR)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-8,8-дифтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (49,1 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,30–9,20 (м, 2H), 7,30–7,70 (м, 1H), 6,00–6,40 (м, 2H), 4,60–5,05 (м, 1H), 4,30–4,55 (м, 1H), 4,10–4,28 (м, 1H), 3,65–3,90 (м, 1H), 3,40–3,65 (м, 1H), 3,25–3,40 (м, 1H), 3,05–3,20 (м, 4H), 2,80–2,95 (м, 1H), 2,25–2,45 (м, 1H), 2,05–2,25 (м, 2H), 1,60–2,00 (м, 2H), 0,80–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 560 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 83
Соединения 83, 83a и 83b



[0604] К смеси 1-трет-бутил 5-метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метиленпентандиоата (1,00 г, 3,03 ммоль, 1,0 экв.), 2,4,5,6-тетра-9Н-карбазол-9-ил-1,3-бензолдикарбонитрил (24,0 мг, 0,030 ммоль, 0,01 экв.) и тетрабутиламмонийазиды (86,0 мг, 0,303 ммоль, 0,1 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 3,3-дифторциклобутан-1-амин (325 мг, 3,03 ммоль, 1,0 экв.) в азоте. Смесь перемешивали в течение 3 дней при 25 °C в азоте под СИД-лампой 450 нм. Смесь концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (3 : 97) с получением трет-бутил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата (830 мг, 60%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,13–8,23 (м, 1H), 7,17–7,31 (м, 1H), 3,76–4,09 (м, 1H), 2,82–3,01 (м, 1H), 2,59–2,81 (м, 3H), 2,31–2,45 (м, 2H), 1,94–2,08 (м, 1H), 1,80–1,93 (м, 1H), 1,48–1,60 (м, 1H), 1,29–1,47 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 405 [M+H]⁺.

[0605] Смесь трет-бутил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата (800 мг, 1,98 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (10 мл, 9 M) / метаноле (10 мл) перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S)-2-амино-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата гидрохлорида (590 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 263 [M+H]⁺.

[0606] К смеси метил (2S)-2-амино-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата гидрохлорида (590 мг, 1,98 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (600 мг, 5,92 ммоль, 3,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (517 мг, 2,37 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата (720 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (с, 1H), 7,23–7,45 (м, 1H), 4,00–4,31 (м, 1H), 3,55–3,69 (м, 3H), 2,59–3,05 (м, 4H), 2,27–2,47 (м, 2H), 1,94–2,17 (м, 1H), 1,77–1,89 (м, 1H), 1,52–1,62 (м, 1H), 1,32–1,40 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 363 [M+H]⁺.

[0607] Смесь метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата (720 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв.) в аммиаке (10 мл, 7 M в MeOH) перемешивали в течение ночи при 80 °C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 9) с получением

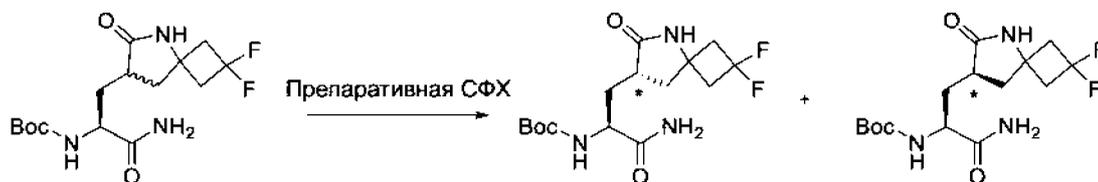
трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамата (260 мг, 35%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 348 [M+H]⁺.

[0608] К раствору трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамата (230 мг, 0,662 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропанамида (164 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 248 [M+H]⁺.

[0609] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (258 мг, 0,663 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (303 мг, 0,796 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (514 мг, 3,98 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-амино-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропанамида (164 мг, 0,663 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN/ вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамино]пропанамида (350 мг, 82%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 618 [M+H]⁺.

[0610] К смеси (2S)-3-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамино]пропанамида (350 мг, 0,567 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (157 мг, 1,98 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (178 мг, 0,850 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 46% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 6,45 мин) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (129,9 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,75–9,00 (м, 1H), 8,35–8,74 (м, 1H), 7,95–8,23 (м, 1H), 5,94–6,26 (м, 2H), 4,82–5,00 (м, 1H), 4,40–4,68 (м, 1H), 3,95–4,22 (м, 1H), 3,55–3,75 (м, 1H), 3,32–3,53 (м, 1H), 3,05–3,28 (м, 1H), 2,75–2,98 (м, 3H), 2,48–2,74 (м, 5H), 2,08–2,46 (м, 2H), 1,86–2,02 (м, 1H), 1,68–1,85 (м, 1H), 1,30–1,50 (м, 2H), 0,80–1,05 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 600 [M+H]⁺.



[0611] Трет-бутил

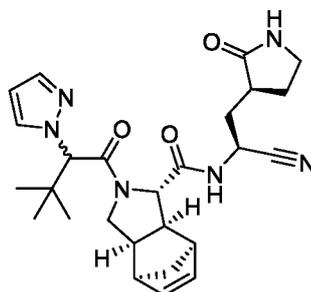
N-[(1S)-1-карбамоил-2-{2,2-дифтор-6-оксо-5-

азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамат (650 мг, 1,87 ммоль, 1,0 экв.) отделяли посредством колонки для препаративной СФХ-ВЭЖХ (колонка: Lux 5um Celluloses-3, 5 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,1% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 100 мл/мин; градиент: изократический 20% В; температура колонки (°С): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 5,3; время удерж. 2 (мин): 6,07; растворитель образца: MeOH (0,1% 2 М NH₃-MeOH); объем введенной пробы: 2 мл;) с получением 1-го пика (изомер 1, трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(7*S)-2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-

ил]этил]карбамат (270 мг, 41%), *de* > 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 7,25–7,40 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,82–6,93 (м, 1H), 3,84–4,04 (м, 1H), 2,82–3,02 (м, 1H), 2,58–2,80 (м, 3H), 2,31–2,48 (м, 2H), 2,01–2,12 (м, 1H), 1,80–1,94 (м, 1H), 1,32–1,51 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 348 [M+H]⁺, и 2-го пика (изомер 2 (трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(7*R)-2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил]этил]карбамат (100 мг, 14%), *de* > 98%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (с, 1H), 7,14–7,38 (м,

1H), 6,97–7,12 (м, 1H), 6,86–6,95 (м, 1H), 3,86–3,97 (м, 1H), 2,83–3,02 (м, 1H), 2,62–2,78 (м, 3H), 2,29–2,44 (м, 2H), 1,83–1,96 (м, 2H), 1,45–1,58 (м, 1H), 1,39 (с, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 348 $[M+H]^+$. Изомер 1 преобразовывали в соединение 83а (ЖХ/МС (ИЭР, m/z): 600 $[M+H]^+$) и изомер 2 преобразовывали в соединение 83b (ЖХ/МС (ИЭР, m/z): 600 $[M+H]^+$) аналогично тому, как описано для смеси изомеров соединения 83.

ПРИМЕР 84
Соединение 84



[0612] Соединение 84 получали аналогично описанному для соединения 42 с использованием 3,3-диметил-2-(1H-пиразол-1-ил)бутановой кислоты вместо (S)-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутановой кислоты. 1H ЯМР (500 МГц, 363К, $DMSO-d_6$) δ 8,28–8,75 (м, 1H), 7,55–7,79 (м, 1H), 7,24–7,52 (м, 2H), 6,07–6,32 (м, 2H), 5,32–5,85 (м, 1H), 4,60–4,98 (м, 2H), 3,90–4,24 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,26–3,43 (м, 1H), 3,01–3,26 (м, 3H), 2,70–3,00 (м, 3H), 2,32–2,44 (м, 1H), 2,07–2,30 (м, 2H), 1,64–1,95 (м, 2H), 1,20–1,46 (м, 2H), 0,86–1,01 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 479 $[M+H]^+$.

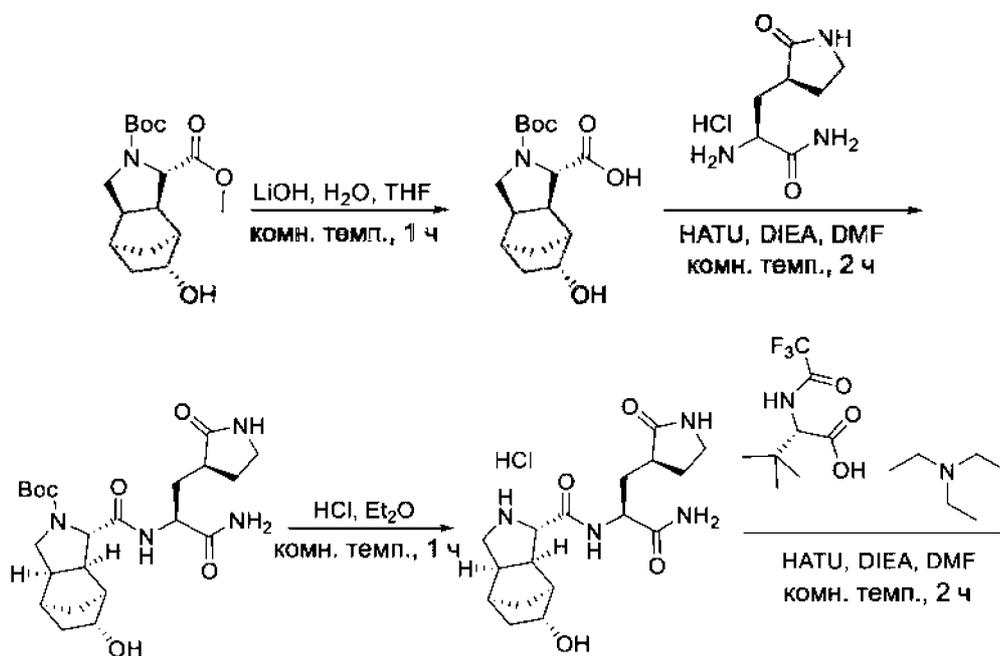
[0613] 3,3-диметил-2-(1H-пиразол-1-ил)бутановая кислота: к раствору (R)-2-амино-3,3-диметилбутановой кислоты (10 г, 76,3 ммоль, 1,0 экв.) в воде (100 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли 47% HBr (55 мл) и раствор $NaNO_2$ (6,2 г, 91,5 ммоль, 1,2 экв.) в воде (100 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем экстрагировали EA (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 15 до 50%) в PE с получением (R)-2-бром-3,3-диметилбутановой кислоты (6 г, 41%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

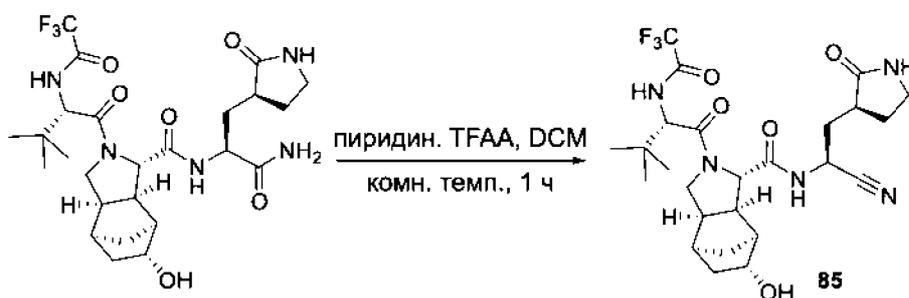
[0614] К раствору (R)-2-бром-3,3-диметилбутановой кислоты (3,0 г, 15,5 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (30 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли конц. H_2SO_4 (0,3

мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 20 до 30%) в PE с получением метил (R)-2-бром-3,3-диметилбутаноата (1,4 г, 44%) в виде бесцветного масла.

[0615] К раствору калиевой соли пиразола (0,500 г, 4,71 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли метил (R)-2-бром-3,3-диметилбутаноат (1,4 г, 7,07 ммоль, 1,5 экв.) и 15-краун-5 (1,5 г, 7,07 ммоль, 1,5 экв.). Смесь облучали при 100 °С в течение 3 ч в микроволновой печи. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием 0,01% TFA в ACN с получением 3,3-диметил-2-(1H-пиразол-1-ил)бутановой кислоты (70 мг, 9%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

ПРИМЕР 85
Соединение 85





[0616] К смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (200 мг, 0,642 ммоль, 1,0 экв.) в смеси тетрагидрофуран (2 мл) / вода (2 мл) добавляли литиумол (76,9 мг, 3,21 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем подкисляли до pH = 4 соляной кислотой (1 М в H₂O). Смесь экстрагировали EA (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (190 мг, неочищенная) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 298 [M+H]⁺.

[0617] Смесь трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (173 мг, 0,638 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (3 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (131 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 172 [M-Вос+H]⁺.

[0618] К смеси (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (189 мг, 0,636 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (290 мг, 0,763 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (493 мг, 3,82 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (132 мг, 0,636 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым

раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-4-карбоксилата (190 мг, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 451 [M+H]⁺.

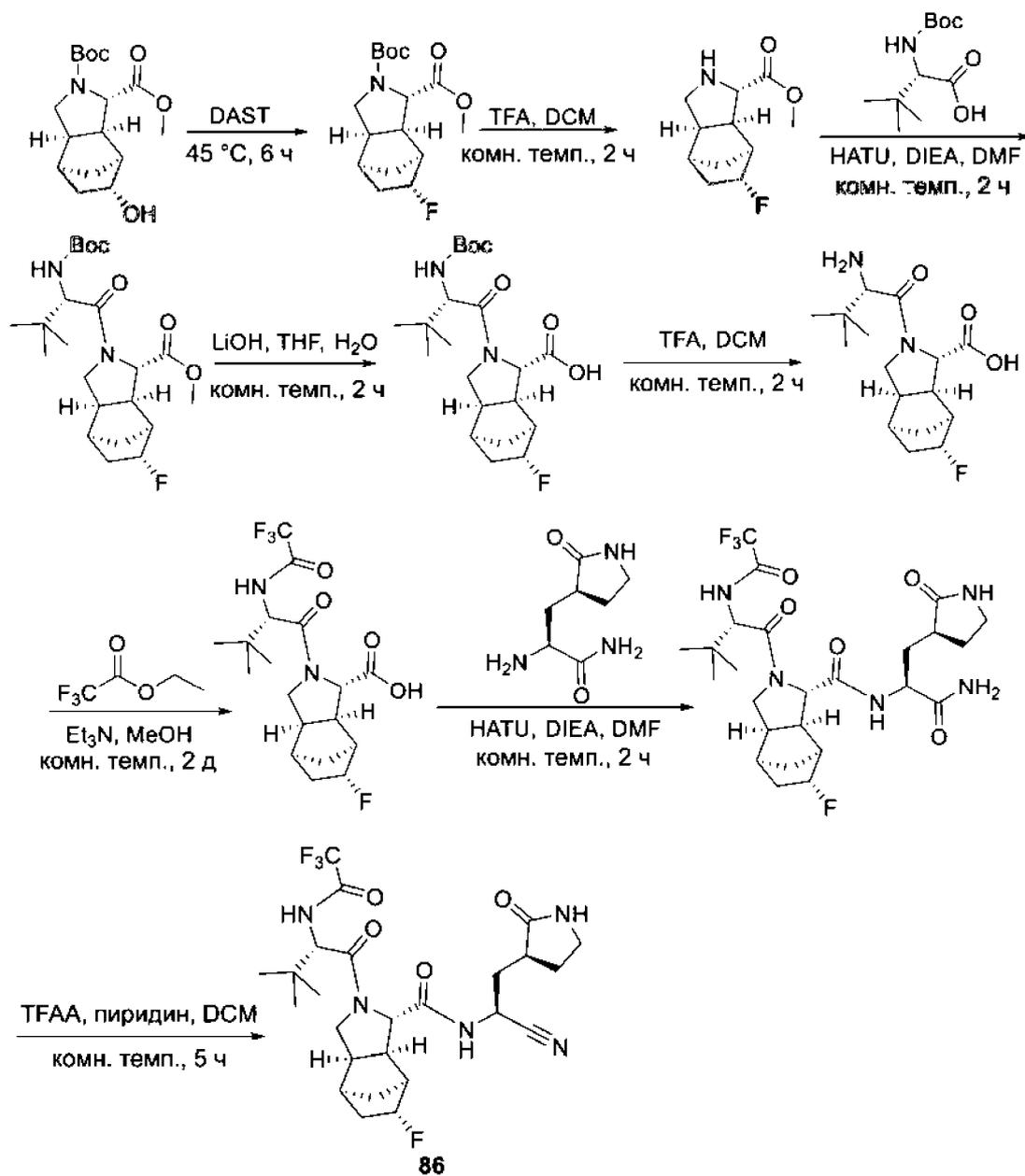
[0619] Смесь трет-бутил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-4-карбоксилата (190 мг, 0,422 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (4 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S)-2-[[[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорида (155 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 351 [M+H]⁺.

[0620] К смеси триэтиламина (2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутановой кислоты (138 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (182 мг, 0,480 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (309 мг, 2,40 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (2S)-2-[[[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (155 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-

гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (60 мг, 27%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 560 [M+H]⁺.

[0621] К смеси (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (60 мг, 0,107 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (33,9 мг, 0,429 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (33,8 мг, 0,161 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 33% В до 63% В в течение 7 мин, 63% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5) с получением (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксамид (4 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,80–9,10 (м, 1H), 8,60–8,80 (м, 1H), 7,25–7,50 (м, 1H), 4,70–4,90 (м, 1H), 4,50–4,65 (м, 1H), 4,40–4,50 (м, 1H), 4,38–4,00 (м, 1H), 3,60–3,80 (м, 1H), 3,50–3,60 (м, 1H), 3,30–3,50 (м, 1H), 3,00–3,28 (м, 2H), 2,45–2,65 (м, 1H), 2,30–2,40 (м, 1H), 2,20–2,30 (м, 1H), 2,15–2,20 (м, 1H), 1,98–2,15 (м, 3H), 1,58–1,85 (м, 4H), 1,15–1,35 (м, 1H), 0,75–1,10 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 542 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 86
Соединение 86



[0622] Смесь 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилат (500 мг, 1,60 ммоль, 1,0 экв.) и диэтиламиносеры трифторида (10 мл) перемешивали в течение 6 ч при 45 °С. Смесь разбавляли дихлорметаном (80 мл), и реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (50 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали силикагелевой хроматографией с РЕ : ЕА (7 : 3) с получением 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (210 мг, 42%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 258 [M-56+H]⁺.

[0623] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (210 мг, 0,670 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением продукта метил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксилата (155 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 213 [M+H]⁺.

[0624] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (155 мг, 0,671 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (305 мг, 0,805 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (520 мг, 4,026 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли метил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксилат (143 мг, 0,671 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем очищали с помощью колонки C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксилата (190 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 427 [M+H]⁺.

[0625] К перемешиваемому метил (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксилату (190 мг, 0,445 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (53,3 мг, 2,22 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч и подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (2 M). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением

(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (180 мг, неочищенная) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 413 [M+H]⁺.

[0626] К перемешиваемой смеси (1S,2R,3S,6R,7S,9S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (160 мг, 0,388 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,6 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R,3S,6R,7S,9S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (121 мг, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 313 [M+H]⁺.

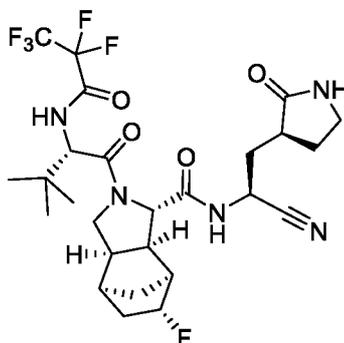
[0627] К перемешиваемой смеси (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (121 мг, 0,387 ммоль, 1,0 экв.) и триметиламина (470 мг, 4,64 ммоль, 12,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (550 мг, 3,870 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH и затем подкисляли до pH = 4 соляной кислотой (2 M). Смесь экстрагировали EA (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (160 мг, неочищенная) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 409 [M+H]⁺.

[0628] К смеси (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоновой кислоты (160 мг, 0,392 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (178 мг, 0,470 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (303 мг, 2,35 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °C и затем добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (67,0 мг, 0,392 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °C.

Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (130 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 562 [M+H]⁺.

[0629] К смеси (2S)-2-[[[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (130 мг, 0,231 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (109 мг, 1,38 ммоль, 6,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (58,0 мг, 0,508 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 7 мин, 60% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6,12) с получением (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]декан-3-карбоксамид (50 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,95–9,25 (м, 1H), 8,55–8,95 (м, 1H), 7,30–7,60 (м, 1H), 4,80–5,05 (м, 1H), 4,55–4,80 (м, 2H), 4,15–4,55 (м, 1H), 3,45–4,05 (м, 2H), 3,10–3,35 (м, 2H), 2,60–2,90 (м, 2H), 2,50–2,60 (м, 1H), 2,25–2,45 (м, 2H), 2,05–2,25 (м, 2H), 1,85–2,05 (м, 1H), 1,60–1,85 (м, 3H), 1,20–1,55 (м, 2H), 0,90–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 87
Соединение 87

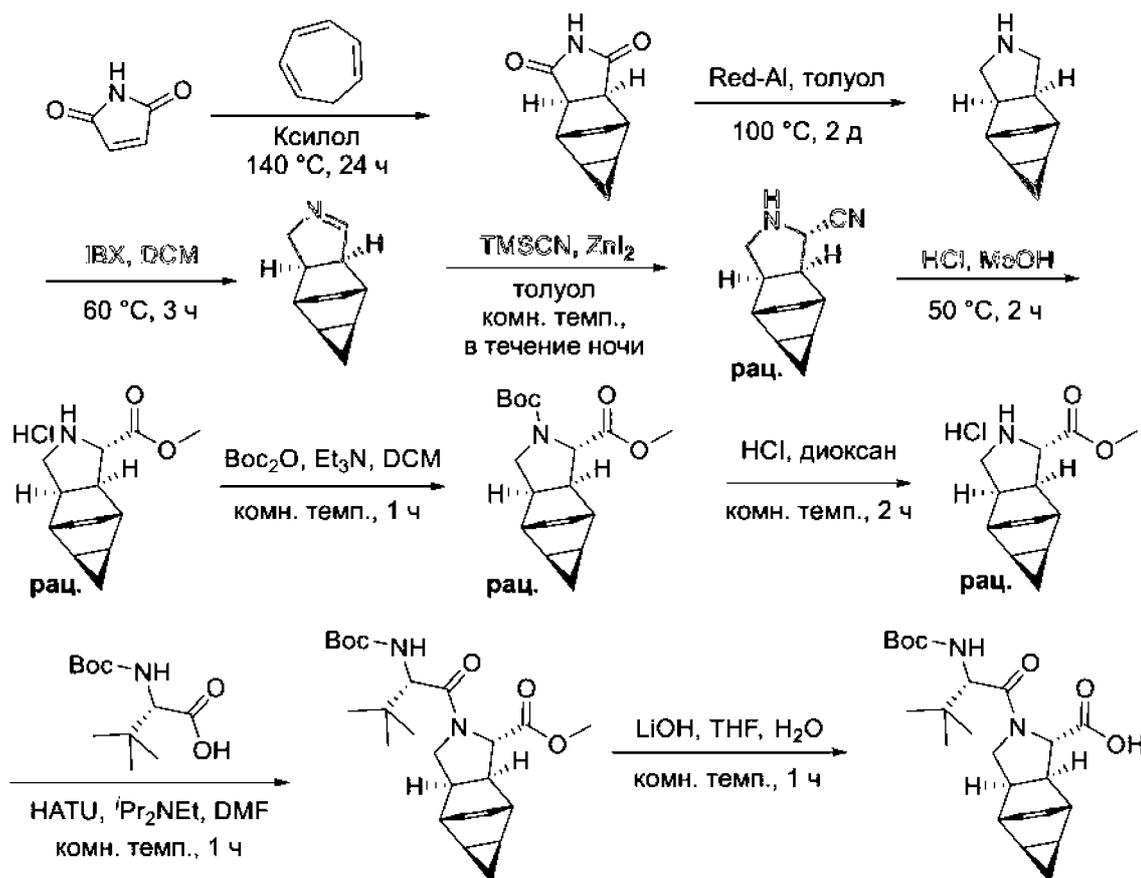


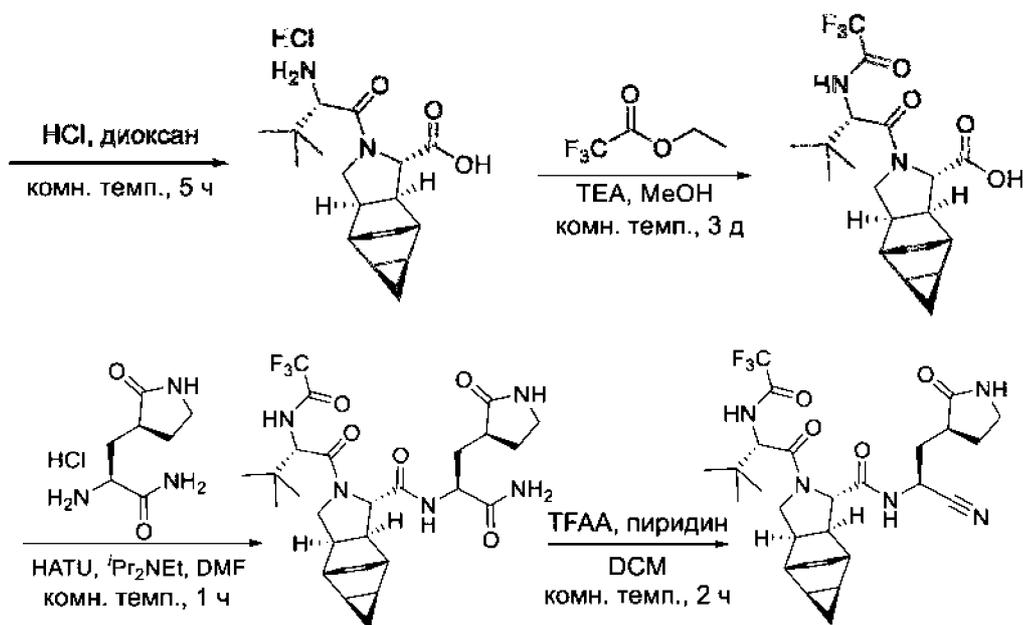
[0630] К смеси (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (130 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (129 мг, 0,340 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (219 мг, 1,70 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (50 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (90 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 612 [M+H]⁺.

[0631] К смеси (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (90 мг, 0,147 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (46,5 мг, 0,588 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (55,7 мг, 0,265 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В в течение 7 мин, 65% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 6,22) с получением желаемого продукта (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропаноамидо)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (21,0 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,55–9,12 (м, 2H), 7,20–7,70 (м, 1H), 4,80–5,10 (м, 1H), 4,65–4,80 (м, 1H), 4,50–4,65 (м, 1H), 4,25–4,50 (м, 1H), 3,50–3,80 (м, 2H), 3,10–3,30 (м, 2H), 2,50–2,75 (м, 3H), 2,25–2,40 (м, 2H), 2,00–2,25 (м, 2H), 1,20–2,00 (м, 6H), 0,75–1,20 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 594 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 88
Соединение 88





[0632] К раствору циклогепта-1,3,5-триена (3,13 г, 34,0 ммоль, 1,1 экв.) в ксилоле (15 мл, 81,0 ммоль, 2,6 экв.) добавляли 1Н-пиррол-2,5-дион (3,0 г, 30,9 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 24 ч при 140 °С и затем охлаждали до комн. темп. Смесь кремового цвета фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM (2 × 30 мл). Осадки на фильтре объединяли с получением (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-4,4a,5,5a,6,6a-гексагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1,3(2H,3aH)-диона (5,0 г, 85%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (с, 1H), 5,72–5,76 (м, 2H), 3,14–3,18 (м, 2H), 2,96–2,97 (м, 2H), 1,07–1,11 (м, 2H), 0,21–0,25 (м, 1H), 0,01–0,06 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 190 [M+H]⁺.

[0633] Раствор (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-4,4a,5,5a,6,6a-гексагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1,3(2H,3aH)-диона (5,00 г, 26,4 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле перемешивали при 0 °С и затем добавляли натрий бис(2-метоксиэтокси)алюминия гидрид (38,4 г, 133 ммоль, 5,0 экв., 70% в толуоле) по каплям. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С. Раствор перемешивали в течение 2 дней при 100 °С и затем охлаждали до комн. темп. Водный раствор гидроксид натрия (100 мл, 30%) добавляли по каплям при 0 °С. Смесь экстрагировали EA (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-

1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндола (3,5 г, неочищенный) в виде красного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 162 [M+H]⁺.

[0634] К раствору (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндола (3,50 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (60 мл) добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (6,69 г, 23,9 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С. Реакцию гасили водным раствором тиосульфата натрия (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным солевым раствором бикарбоната натрия (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (60%–70%) с получением рац-(3aS,4S,4aS,5aR,6R,6aR)-1,3a,4,4a,5,5a,6,6a-октагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндола (1,7 г, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,32–7,33 (м, 1H), 5,71–5,73 (м, 2H), 3,83–3,91 (м, 1H), 3,31–3,38 (м, 1H), 3,13–3,17 (м, 1H), 3,00–3,04 (м, 1H), 2,85–2,89 (м, 1H), 2,52–2,59 (м, 1H), 0,92–1,03 (м, 2H), 0,16–0,29 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 160 [M+H]⁺.

[0635] К раствору рац-(3aS,4S,4aS,5aR,6R,6aR)-1,3a,4,4a,5,5a,6,6a-октагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндола (1,7 г, 10,7 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (40 мл) добавляли йодид цинка (409 мг, 1,28 ммоль, 0,12 экв.) и триметилсилилцианид (4,77 г, 48,0 ммоль, 4,5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (60%–80%) с получением рац-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбонитрила (1,1 г, 49%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 187 [M+H]⁺.

[0636] Смесь рац-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбонитрила (800 мг, 4,30 ммоль, 1,0 экв.) в

хлороводороде (7,5 мл, 4 М в MeOH) перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил рац-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (800 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 220 [M+H]⁺.

[0637] К раствору метил рац-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (800 мг, 3,65 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,11 г, 10,9 ммоль, 3,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,04 г, 4,74 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (10%–15%) с получением рац-2-(трет-бутил) 1-метил (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-октагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1,2(1H)-дикарбоксилата (830 мг, 71%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ 5,81–5,89 (м, 2H), 3,92–3,98 (м, 1H), 3,74–3,75 (м, 3H), 3,52–3,58 (м, 1H), 3,20–3,29 (м, 1H), 3,02–3,06 (м, 1H), 2,88–2,92 (м, 1H), 2,55–2,66 (м, 2H), 1,38–1,46 (м, 9H), 0,94–0,99 (м, 2H), 0,13–0,21 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 320 [M+H]⁺.

[0638] К смеси рац-2-(трет-бутил) 1-метил (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-октагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1,2(1H)-дикарбоксилата (400 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли хлороводород (4 мл, 4 М в 1,4-диоксане) и перемешивали при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением рац-метил (1S,3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (300 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 220 [M+H]⁺.

[0639] К смеси (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (271 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (535 мг, 1,41 ммоль, 1,2 экв.) в диметилформамиде

(5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (910 мг, 7,04 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин добавляли рац-метил (1S,3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксилата гидрохлорид (300 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (11%–13%) с получением метил (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксилата (350 мг, 62%, белое твердое вещество) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 433 [M+H]⁺.

[0640] К смеси диастереомеров с метил (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксилатом (350 мг, 0,809 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл) и H₂O (2 мл) добавляли гидроксид лития (96,9 мг, 4,05 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Смесь подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоновой кислоты (320 мг, 94%, белое твердое вещество) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 419 [M+H]⁺.

[0641] К смеси диастереомеров с (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоновой кислотой (320 мг, 0,772 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (3 мл, 4 М в 1,4-диоксане) перемешивали при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,4R,4aR,5aS)-2-((S)-2-амино-3,3-

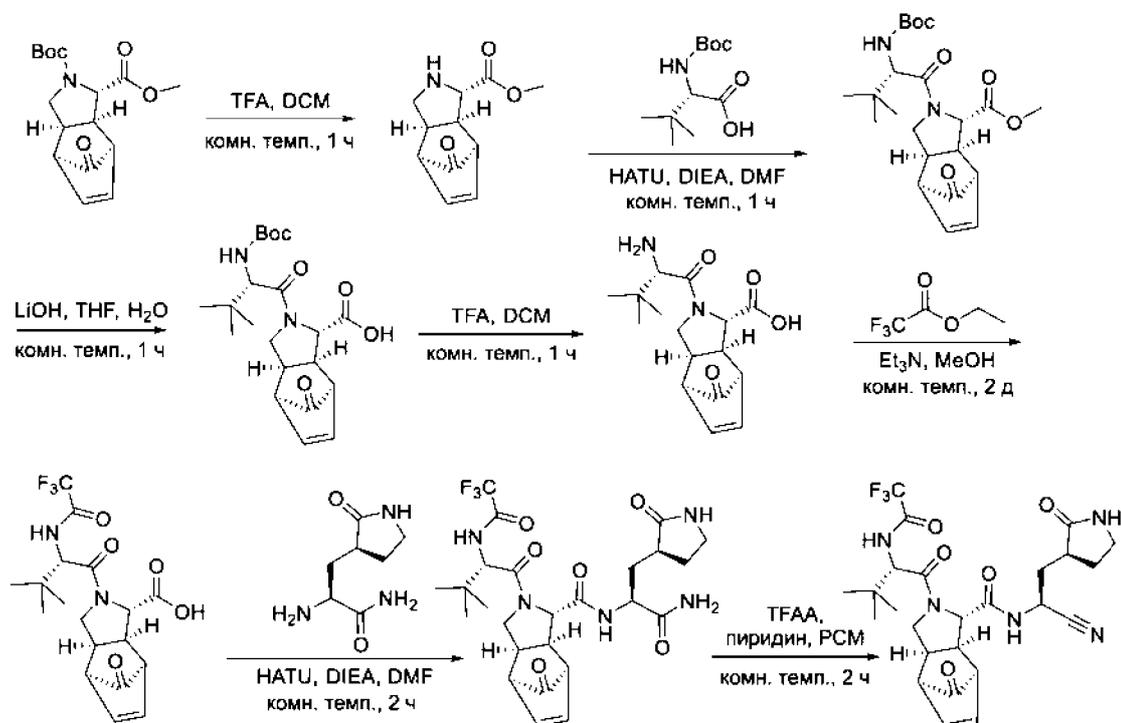
диметилбутаноил)-1,2,3,3а,4,4а,5,5а,6,6а-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоновой кислоты гидрохлорида (240 мг, неочищенный, желтое твердое вещество) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 319 [M+H]⁺.

[0642] К смеси диастереомеров, содержащей (3aR,4R,4aR,5aS)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-1,2,3,3а,4,4а,5,5а,6,6а-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоновой кислоты гидрохлорид (240 мг, 0,759 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,5 мл), добавляли триэтиламин (921 мг, 9,11 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетат (1,08 г, 7,59 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь подкисляли до pH = 4 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали EA (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-1,2,3,3а,4,4а,5,5а,6,6а-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоновой кислоты (260 мг, неочищенная, желтое твердое вещество) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 415 [M+H]⁺.

[0643] К смеси диастереомеров с (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-1,2,3,3а,4,4а,5,5а,6,6а-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоновой кислотой (260 мг, 0,627 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (286 мг, 0,752 ммоль, 1,2 экв.) в диметилформамиде (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (487 мг, 3,76 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания в течение 20 мин добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида гидрохлорид (143 мг, 0,690 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-1,2,3,3а,4,4а,5,5а,6,6а-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксамид (150 мг, 42%, белое твердое вещество) в виде смеси диастереомеров. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 568 [M+H]⁺.

[0644] К смеси диастереомеров (1S,3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксамид (150 мг, 0,264 ммоль, 1 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли пиридин (105 мг, 1,32 ммоль, 5,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (99,9 мг, 0,475 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 67% В в течение 7 мин, 67% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксамид (46,4 мг, 31%, белое твердое вещество) в виде смеси диастереомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,75–9,10 (м, 1H), 8,43–8,73 (м, 1H), 7,32–7,52 (м, 1H), 5,45–5,77 (м, 2H), 4,84–4,93 (м, 1H), 4,20–4,65 (м, 1H), 3,94–4,07 (м, 1H), 3,70–3,80 (м, 1H), 3,32–3,61 (м, 1H), 3,01–3,23 (м, 3H), 2,76–2,95 (м, 1H), 2,58–2,67 (м, 1H), 2,24–2,43 (м, 2H), 1,97–2,23 (м, 2H), 1,62–1,88 (м, 2H), 0,84–1,02 (м, 1H), 0,07–0,15 (м, 1H), 0,00–0,02 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 550 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 89
Соединение 89



[0645] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (400 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата (269 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 208 [M+H]⁺.

[0646] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (301 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.) и *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (644 мг, 1,69 моль, 1,3 экв.) в DMF (4 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,34 г, 10,4 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °С добавляли метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилат (270 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым

раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (3 : 10) с получением метил (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата (330 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 6,33–6,69 (м, 2H), 5,11–5,26 (м, 1H), 4,43–4,56 (м, 1H), 4,15–4,30 (м, 1H), 3,85–3,94 (м, 1H), 3,69–3,83 (м, 4H), 3,27–3,38 (м, 1H), 3,16–3,25 (м, 1H), 3,04–3,13 (м, 2H), 1,37–1,55 (м, 9H), 0,90–1,07 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 421 [M+H]⁺.

[0647] К перемешиваемому метил метил (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилату (300 мг, 0,713 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF (3 мл) / вода (3 мл) добавляли гидроксид лития (85,4 мг, 3,56 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь подкисляли до pH = 6 соляной кислотой (2 M) и экстрагировали ЕА (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (250 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 407 [M+H]⁺.

[0648] К перемешиваемой смеси (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,615 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (188 мг, неочищенная) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 307 [M+H]⁺.

[0649] К перемешиваемой смеси (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой

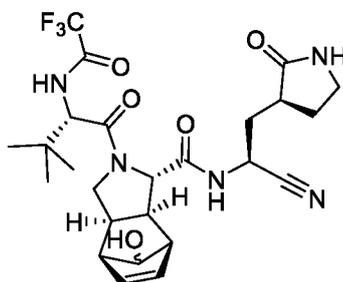
кислоты (188 мг, 0,614 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли триметиламин (745 мг, 7,37 ммоль, 12,0 экв.) и этил 2,2,2-трифторацетат (872 мг, 6,14 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. и затем подкисляли до pH = 6 соляной кислотой (2 M). Реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетидамо)бутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (166 мг, 67%, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 403 [M+H]⁺.

[0650] К перемешиваемой смеси (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (68,1 мг, 0,398 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (196 мг, 0,517 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (411 мг, 3,18 ммоль, 8,0 экв.). После перемешивания в течение 20 мин при 0 °C добавляли (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетидамо)бутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновую кислоту (160 мг, 0,398 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетидамо)бутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формаидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (90 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 556 [M+H]⁺.

[0651] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетидамо)бутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формаидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (90,0 мг, 0,162 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (51,2 мг, 0,648 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (51,0 мг, 0,243 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли,

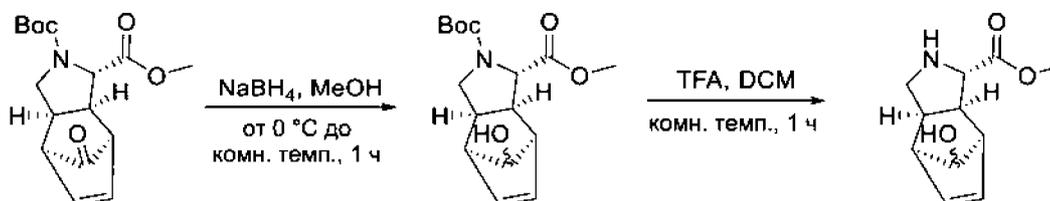
промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 7 мин, 60% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (6,9 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,75–9,08 (м, 2H), 7,32–7,50 (м, 1H), 6,35–6,65 (м, 2H), 4,82–5,00 (м, 1H), 4,30–4,75 (м, 1H), 4,10–4,28 (м, 1H), 3,72–3,90 (м, 1H), 3,56–3,70 (м, 1H), 3,20–3,30 (м, 1H), 3,10–3,19 (м, 4H), 2,81–2,92 (м, 1H), 2,30–2,40 (м, 1H), 2,10–2,20 (м, 2H), 1,62–1,90 (м, 2H), 0,81–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 90
Соединение 90



[0652] Соединение 90 получали аналогично описанному для соединения 88 с использованием соли TFA метил (1S,3aS,4S,7R,7aR,8R)-8-гидрокси-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата вместо метил рац-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-декагидро-4,6-этенциклопропа[f]изоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-10-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид в виде смеси диастереомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,60–9,10 (м, 2H), 7,30–7,60 (м, 1H), 5,80–6,20 (м, 2H), 5,00–5,30 (м, 1H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,40–4,75 (м, 1H), 4,05–4,30 (м, 1H), 3,70–

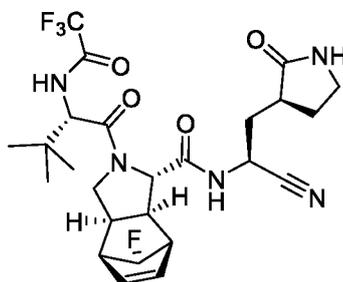
3,90 (м, 1H), 3,40–3,68 (м, 2H), 3,10–3,58 (м, 2H), 2,85–3,05 (м, 2H), 2,25–2,85 (м, 2H), 2,30–2,50 (м, 1H), 2,10–2,21 (м, 2H), 1,60–1,90 (м, 2H), 0,80–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 540 $[M+H]^+$.



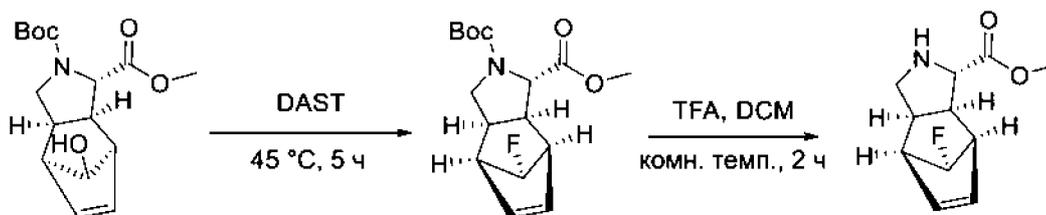
[0653] К раствору 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8-оксо-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (950 мг, 3,09 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли боргидрид натрия (114 мг, 3,09 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили насыщ. хлоридом аммония (водн.). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR,8R)-8-гидрокси-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (700 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 210 $[M-\text{Boc}+H]^+$.

[0654] К перемешиваемой смеси 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8-гидрокси-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (450 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1S,3aS,4S,7R,7aR,8R)-8-гидрокси-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (305 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 210 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 91
Соединение 91



[0655] Соединение 91 получали так, как описано для соединения 89, с использованием метил (1S,3aS,4S,7R,7aR,8*S)-8-фтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата вместо метил (1R,2R,3S,6S,7S)-10-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксилата с получением (1S,3aS,4S,7R,7aR,8S)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-8-фтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,85–9,05 (м, 1H), 8,40–8,85 (м, 1H), 7,30–7,60 (м, 1H), 5,80–6,20 (м, 2H), 4,60–5,05 (м, 1H), 4,40–4,58 (м, 1H), 4,30–4,38 (м, 1H), 4,05–4,25 (м, 1H), 3,70–3,90 (м, 1H), 3,40–3,68 (м, 1H), 3,12–3,40 (м, 3H), 3,00–3,10 (м, 1H), 2,90–3,00 (м, 1H), 2,70–2,90 (м, 1H), 2,30–2,45 (м, 1H), 2,05–2,30 (м, 2H), 1,60–1,95 (м, 2H), 0,80–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 542 [M+H]⁺.

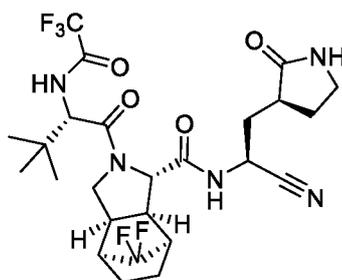


[0656] Смесь 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR,8R)-8-гидрокси-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (1,0 г, 3,23 ммоль, 1,0 экв.) и диэтиламиносеры трифторида (20 мл) перемешивали в течение 5 ч при 45 °С. Смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл). Реакцию гасили насыщ. бикарбонатом натрия (80 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка

XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 32% В до 52% В в течение 10 мин, 52% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,78/9,3) с получением 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR,8S)-8-фтор-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (350 мг, 35%) в виде белого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,05–6,24 (м, 2H), 4,25–4,57 (м, 1H), 3,81–4,03 (м, 1H), 3,56–3,76 (м, 3H), 3,34–3,48 (м, 1H), 3,10–3,26 (м, 1H), 2,83–3,09 (м, 4H), 1,19–1,51 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 256 [M-56+H]⁺.

[0657] К перемешиваемой смеси 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR,8*S)-8-фтор-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (350 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1S,3aS,4S,7R,7aR,8*S)-8-фтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (240 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 212 [M+H]⁺.

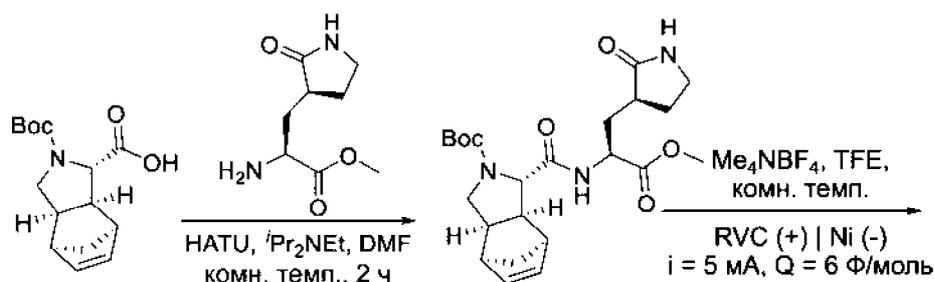
ПРИМЕР 92
Соединение 92

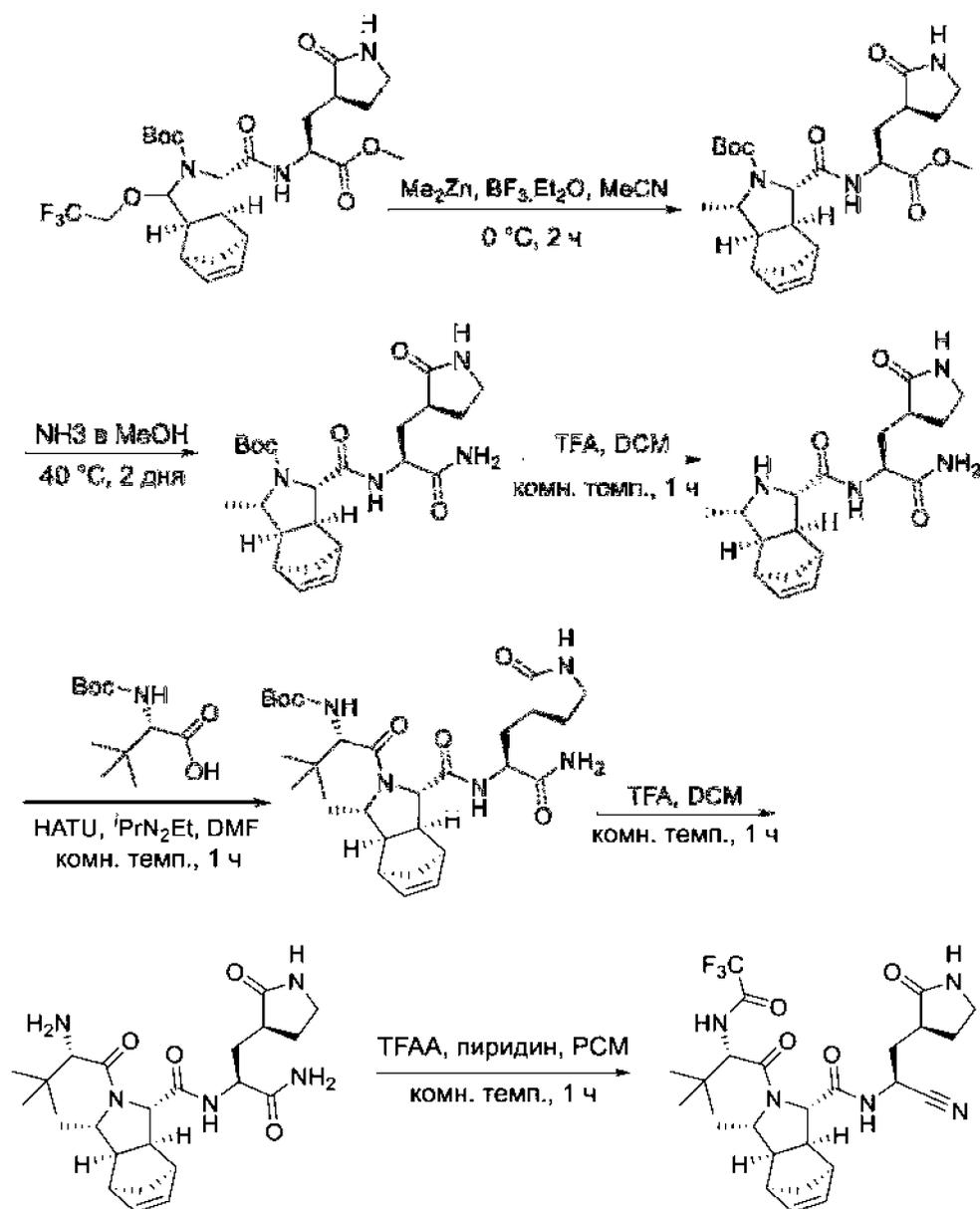


[0658] К смеси соединения 82 (30,0 мг, 0,054 ммоль, 1,0 экв.) в (2 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (15 мг) в водороде. Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kinetex EVO C18, 21,2 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В в течение 7 мин, 65%

В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5) с получением (1S,3aS,4S,7R,7aR)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-8,8-дифтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (2,1 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °С, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,95–9,20 (м, 1H), 8,70–8,90 (м, 1H), 7,35–7,55 (м, 1H), 4,85–5,00 (м, 1H), 4,65–4,75 (м, 1H), 4,55–4,65 (м, 1H), 3,90–4,05 (м, 1H), 3,70–3,85 (м, 1H), 3,10–3,20 (м, 2H), 2,90–3,00 (м, 1H), 2,60–2,80 (м, 1H), 2,30–2,45 (м, 2H), 2,20–2,30 (м, 1H), 2,10–2,20 (м, 2H), 1,50–1,90 (м, 5H), 1,20–1,35 (м, 1H), 0,90–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 93
Соединение 93





[0659] К раствору (1R,2S,3S,6R,7S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (3,5 г, 12,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (40 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (6,19 г, 16,3 ммоль, 1,3 экв.), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (11,3 г, 87,7 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли метил (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноат (2,57 г, 13,8 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH_3CN / вода (0,05% TFA). Фракцию концентрировали при пониженном

давлении с получением трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{{(2S)-1-метокси-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (5,00 г, 89%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 448 [M+H]⁺.

[0660] В виалу ElectraSyn объемом 5 мл помещали трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{{(2S)-1-метокси-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилат (370 мг, 0,825 ммоль, 1,0 экв.), ион тетраметиламмония (1,40 г, 20,0 ммоль, 2,3 экв.) и TFE (110 мл). Устанавливали крышку, содержащую анод из RVC и катод из Ni пластины, и проводили электролиз при постоянном токе (5 мА) при 6 Ф/моль. Параллельно проводили еще 9 реакций. Реакционные смеси переносили в круглодонную колбу, оба электрода энергично промывали DCM и полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали силикагелевой хроматографией с DCM : MeOH (32 : 1) с получением трет-бутил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-метокси-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилата (2,5 г, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 546 [M+H]⁺.

[0661] К раствору трет-бутил (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{{(2S)-1-метокси-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}карбамоил}-5-(2,2,2-трифторэтокси)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (2,50 г, 4,58 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (30 мл) добавляли диметилцинк (13,7 мл, 13,7 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С в азоте. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин и затем добавляли BF₃•Et₂O (3,5 мл, 27,5 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 × 60 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{{(2S)-1-метокси-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}карбамоил}-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-

карбоксилата (380 мг, выход 2% за две стадии) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 462 $[M+H]^+$.

[0662] Смесь трет-бутил (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{{(2S)-1-метокси-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил}карбамоил}-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (380 мг, 0,820 ммоль, 1,0 экв.) в аммиаке (7 М в MeOH, 6 мл) перемешивали в течение 2 дней при 40 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (340 мг, неочищенный) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447 $[M+H]^+$.

[0663] К раствору трет-бутил (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-карбоксилата (200 мг, 0,448 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-{{(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил}формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (155 мг, неочищенный) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 347 $[M+H]^+$.

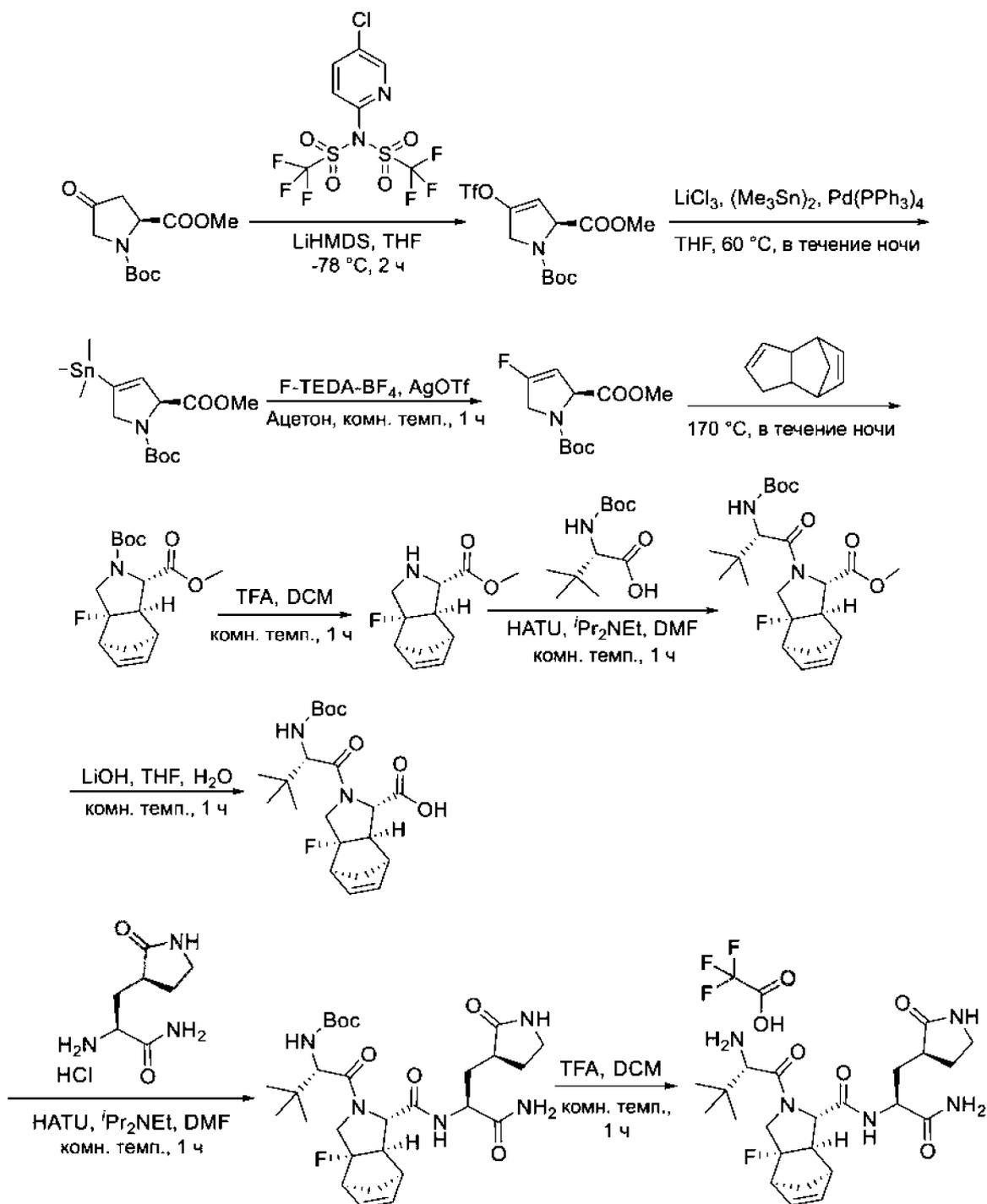
[0664] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (103 мг, 0,447 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (204 мг, 0,536 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (347 мг, 2,68 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-{{(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил}формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (155 мг, 0,447 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{{(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}карбамоил}-5-метил-4-

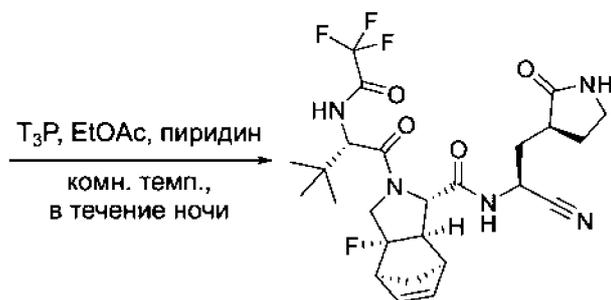
азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (140 мг, 53%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 560 [M+H]⁺.

[0665] К смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (70,0 мг, 0,125 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (57,0 мг, неочищенный) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 460 [M+H]⁺.

[0666] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (57,0 мг, 0,124 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (39,0 мг, 0,496 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (47,0 мг, 0,223 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В в течение 7 мин, 65% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,97) с получением (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-5-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (12,0 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,70–9,50 (м, 1H), 8,55–8,65 (м, 1H), 7,35–7,60 (м, 1H), 5,80–6,20 (м, 2H), 4,60–5,02 (м, 1H), 4,40–4,58 (м, 1H), 4,00–4,19 (м, 1H), 3,64–3,80 (м, 1H), 3,10–3,30 (м, 3H), 2,90–3,01 (м, 1H), 2,76–2,89 (м, 1H), 2,48–2,70 (м, 1H), 2,06–2,46 (м, 3H), 1,60–1,95 (м, 2H), 1,30–1,50 (м, 4H), 1,16–1,29 (м, 1H), 0,84–1,05 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 94
Соединение 94





[0667] К раствору 1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (15,0 г, 61,7 ммоль, 1,0 экв.) в THF (240 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (74 мл, 74,0 ммоль, 1,2 экв., 1 М в THF) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в азоте. После перемешивания в течение 1 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ по каплям добавляли раствор реагента Коминса (29,0 г, 74,0 ммоль, 1,2 экв.) в THF (60 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в азоте. Реакцию гасили водой (600 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (1 : 9) с получением желаемого продукта 1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-(трифторметансульфонилокси)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (12,3 г, 48%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,70–5,80 (м, 1H), 5,00–5,12 (м, 1H), 4,24–4,47 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 1,42–1,53 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 320 [$\text{M}-56+\text{H}$] $^+$.

[0668] К смеси 1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-(трифторметансульфонилокси)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 26,6 ммоль, 1,0 экв.), хлорида лития (3,95 г, 93,2 ммоль, 3,5 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)платины (0) (4,62 г, 4,00 ммоль, 0,15 экв.) в THF (120 мл) добавляли гексаметилдистаннан (13,1 г, 40,0 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в азоте. Реакцию гасили водой (300 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (6 : 94) с получением 1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-(триметилстаннил)-2,5-дигидропиррол-

1,2-дикарбоксилата (5,45 г, 49%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,70–5,82 (м, 1H), 4,93–5,09 (м, 1H), 4,19–4,41 (м, 2H), 3,74–3,79 (м, 3H), 1,42–1,53 (м, 9H), 0,14–0,31 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 336 [M-56+H]⁺.

[0669] К смеси трифторметансульфоната серебра (4,67 г, 18,2 ммоль, 1,3 экв.) и 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторбората) (9,90 г, 27,9 ммоль, 2,0 экв.) в сухом ацетоне (165 мл) по каплям добавляли раствор 1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-(триметилстаннил)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (5,45 г, 14,0 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ацетоне (55 мл) в азоте. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (300 мл). Смесь экстрагировали МТВЕ (3 × 300 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc / PE (5 : 95) с получением 1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-фтор-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (780 мг, 20%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,11–5,22 (м, 1H), 4,87–4,99 (м, 1H), 4,24–4,36 (м, 1H), 4,12–4,23 (м, 1H), 3,75–3,80 (м, 3H), 1,42–1,53 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 190 [M-56+H]⁺.

[0670] Смесь 1-трет-бутил 2-метил (2S)-4-фтор-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилат (400 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) в дициклопентадиене (10 мл) перемешивали в течение ночи при 170 °С. Смесь хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (3 : 7) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-3а-фтор-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (140 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 212 [M-Вос+H]⁺.

[0671] К раствору 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-3а-фтор-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (140 мг, 0,450 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-3а-фтор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-

4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (95 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 212 $[M+H]^+$.

[0672] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутановой кислоты (104 мг, 0,450 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (205 мг, 0,540 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (349 мг, 2,70 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин добавляли метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-3a-фтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилат (95,0 мг, 0,450 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (15 : 85) с получением метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-3a-фтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (65,0 мг, 24%) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 425 $[M+H]^+$.

[0673] К смеси метил (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-3a-фтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (65,0 мг, 0,153 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF (0,5 мл) / вода (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (11,0 мг, 0,459 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь разбавляли водой (2 мл) и доводили до pH = 6 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 2 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 1 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-3a-фтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (60,0 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 411 $[M+H]^+$.

[0674] К смеси (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-3a-фтор-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-

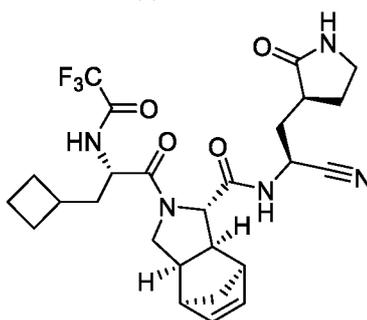
карбоновой кислоты (61,0 мг, 0,149 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (68,0 мг, 0,179 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (116 мг, 0,894 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при той же температуре добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида гидрохлорид (31,0 мг, 0,149 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% NH₄HCO₃ + NH₃·H₂O, pH~10). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-((1S,3aS,4S,7R,7aR)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-3-а-фтор-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (50,0 мг, 47%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 564 [M+H]⁺.

[0675] К смеси трет-бутил ((S)-1-((1S,3aS,4S,7R,7aR)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-3-а-фтор-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (50,0 мг, 0,089 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-6-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формаидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида; трифторуксусной кислоты (51,0 мг, неочищенная) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 464 [M+H]⁺.

[0676] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-6-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формаидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида; трифторуксусной кислоты (51,0 мг, 0,088 ммоль, 1,0 экв.) в 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксиде (562 мг, 0,880 ммоль, 10,0 экв., 50% в EtOAc) добавляли пиридин (35,0 мг, 0,440 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 2 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

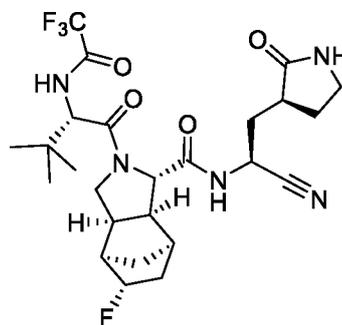
получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 67% В в течение 7 мин, 67% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6,45) с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-6-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (12,6 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,70–9,05 (м, 2H), 7,30–7,60 (м, 1H), 5,90–6,60 (м, 2H), 4,84–5,03 (м, 1H), 4,30–4,55 (м, 1H), 3,75–4,29 (м, 3H), 2,93–3,12 (м, 4H), 2,55–2,70 (м, 1H), 2,30–2,45 (м, 1H), 2,08–2,22 (м, 2H), 1,45–2,07 (м, 4H), 0,82–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 542 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 95
Соединение 95



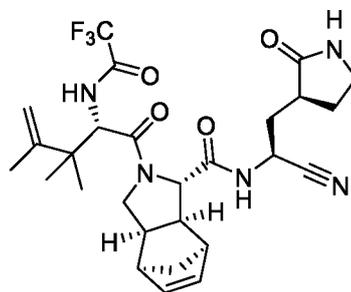
[0677] Соединение 95 получали аналогично описанному для соединения 3 с использованием (S)-2-амино-3-циклобутилпропановой кислоты вместо (2S,3R)-2-амино-3-(трет-бутокс)бутановой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,40–9,00 (м, 2H), 7,28–7,45 (м, 1H), 5,98–6,26 (м, 2H), 4,78–5,00 (м, 1H), 4,08–4,40 (м, 1H), 3,90–4,00 (м, 1H), 3,52–3,70 (м, 1H), 3,33–3,45 (м, 1H), 3,08–3,22 (м, 3H), 3,00–3,08 (м, 1H), 2,90–2,98 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,22–2,40 (м, 2H), 2,09–2,21 (м, 2H), 1,86–2,05 (м, 2H), 1,55–1,85 (м, 8H), 1,34–1,48 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 536 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 96
Соединение 96

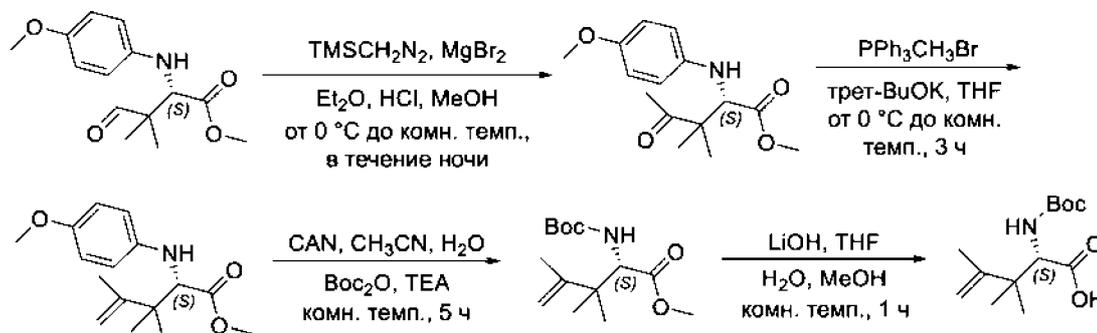


[0678] (1S,3aS,4R,5S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-5-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновую кислоту получали из 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата аналогично описанному для (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты с использованием R-MOP вместо S-MOP. Соединение 96 получали из (1S,3aS,4R,5S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-5-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты аналогично описанному для соединения 86 из (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 8,55–9,10 (м, 2H), 7,25–7,50 (м, 1H), 4,82–5,00 (м, 1H), 4,65–4,80 (м, 1H), 4,55–4,65 (м, 1H), 4,30–4,50 (м, 1H), 3,85–4,00 (м, 1H), 3,55–3,80 (м, 1H), 3,05–3,25 (м, 2H), 2,60–2,90 (м, 1H), 2,50–2,55 (м, 1H), 2,40–2,50 (м, 2H), 2,25–2,40 (м, 1H), 2,05–2,25 (м, 2H), 1,75–1,90 (м, 2H), 1,65–1,75 (м, 2H), 1,30–1,60 (м, 2H), 0,90–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 97
Соединение 97



[0679] Соединение 97 получали аналогично описанному для соединения 69 с использованием (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3,4-триметилпент-4-еновой кислоты вместо (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-циклопропил-3-метилбутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,23–9,00 (м, 2H), 7,44–7,65 (м, 1H), 5,91–6,23 (м, 2H), 4,86–4,95 (м, 1H), 4,54–4,82 (м, 3H), 3,88–4,33 (м, 1H), 3,60–3,75 (м, 1H), 3,33–3,45 (м, 1H), 3,05–3,30 (м, 3H), 3,01–3,04 (м, 1H), 2,86–3,00 (м, 1H), 2,61–2,72 (м, 1H), 2,06–2,41 (м, 3H), 1,54–1,93 (м, 5H), 1,27–1,45 (м, 2H), 0,82–1,24 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 550 [M+H]⁺.



[0680] К раствору метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-3,3-диметил-4-оксобутаноата (12,0 г, 45,2 ммоль, 1,0 экв.) и бромида магния (29,2 г, 113 ммоль, 2,5 экв.) в Et₂O (200 мл) добавляли (триметилсилил)диазометан (11,4 г, 99,5 ммоль, 2,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С и затем перемешивали в течение ночи при комн. темп. Добавляли MeOH (60 мл) и соляную кислоту (40 мл, 2 М) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь экстрагировали EA (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (17%) с получением метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-3,3-диметил-4-оксопентаноата (3,2 г, 22%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,68–6,75 (м, 4H), 5,26–5,31 (м, 1H), 4,38–4,67 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,06–1,15 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 280 [M+H]⁺.

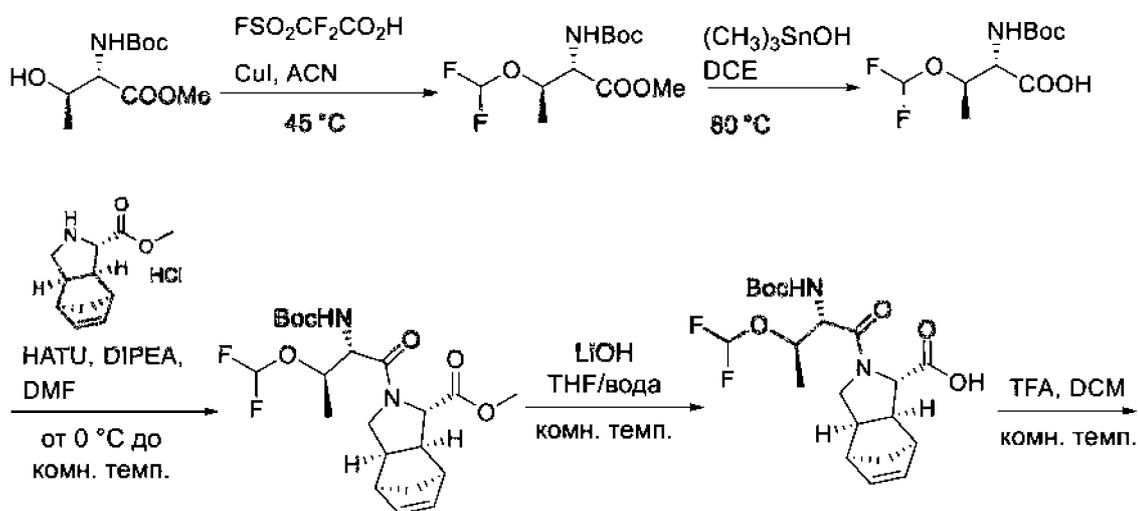
[0681] К перемешиваемой смеси метилтрифенилфосфания бромид (7,37 г, 20,6 ммоль, 1,8 экв.) в THF (50 мл) добавляли трет-бутоксид калия (2,31 г, 20,6 ммоль, 1,8 экв.) при 0 °С в азоте. После перемешивания в течение 1 ч добавляли метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-3,3-диметил-4-оксопентаноат (3,2 г, 11,456 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (5%) с получением метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-3,3,4-триметилпент-4-еноата (820 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,69–6,73 (м, 2H), 6,59–6,64 (м, 2H), 5,01–5,10 (м, 1H), 4,78–4,81 (м, 2H), 3,99–4,02 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,11–1,16 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 278 [M+H]⁺.

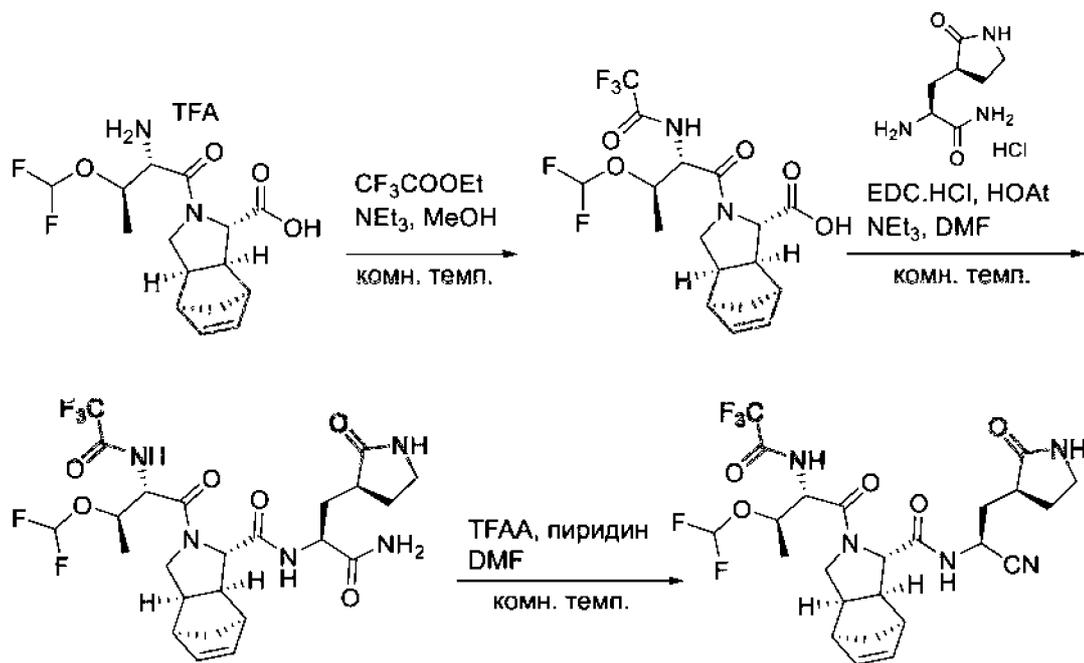
[0682] К перемешиваемой смеси метил (S)-2-((4-метоксифенил)амино)-3,3,4-триметилпент-4-еноата (800 мг, 2,88 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (20 мл) и H₂O (5 мл) добавляли нитрат аммония-церия (7,94 г, 14,4 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. К смеси добавляли THF (5 мл). Смесь подщелачивали до pH = 8 триэтиламино. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,78 г, 17,3 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. и затем разбавляли H₂O (30 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (9%–13%) с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3,4-триметилпент-4-еноата (160 мг, 20%) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,01–5,11

(м, 1H), 4,77–4,86 (м, 2H), 4,37–4,39 (м, 1H), 3,67–3,71 (м, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,10–1,12 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 272 $[M+H]^+$.

[0683] К смеси метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3,4-триметилпент-4-еноата (160 мг, 0,590 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл), H₂O (1 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (70,6 мг, 2,95 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH и THF. Смесь подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали EA (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3,4-триметилпент-4-еновой кислоты (130 мг, неочищенная) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 258 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 98
Соединение 98





98

[0684] К раствору метил (трет-бутоксикарбонил)-L-треонината (2,5 г, 10,7 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (20 мл) добавляли CuI (0,38 г, 2,00 ммоль, 0,2 экв.). Смесь нагревали при 45 °С и добавляли раствор 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (2,5 мл, 21,4 ммоль, 2,0 экв.) в ACN (10 мл) в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и EA (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EA (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 10 до 15%) в гексане с получением метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонината (0,8 г, 26%) в виде желтого масла.

[0685] К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонината (0,8 г, 2,83 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (10 мл) добавляли гидроксид триметилолова (2,54 г, 14,1 ммоль, 5,0 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток собирали в 2 н. HCl и экстрагировали EA (5 × 15 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 30 до 40%) в гексане с получением N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонина (0,55 г, 72%) в виде коричневого твердого вещества.

[0686] К раствору метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (115 мг, 0,502 ммоль, 1,0 экв.) и N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонина (169 мг, 0,628 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (1,1 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли DIPEA (0,26 мл, 1,50 ммоль, 3,0 экв.). Через 5 мин при 0 °С добавляли NATU (286 мг, 0,752 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 30 до 40%) в гексане с получением метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (170 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

[0687] К раствору метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (100 мг, 0,225 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 мл) и воде (1 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (14 мг, 0,334 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Смесь подкисляли 1 н. HCl и экстрагировали EA (10 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ((1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (65 мг, 67%).

[0688] К раствору ((1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (110 мг, 0,256 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,1 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли TFA (0,020 мл, 1,25 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-(дифторметил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-

гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты в форме ее соли TFA (100 мг, 91%) в виде белого твердого вещества.

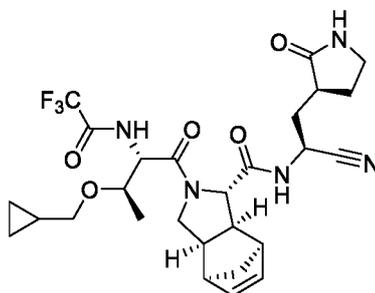
[0689] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-(дифторметил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты в виде соли трифторуксусной кислоты (100 мг, 0,233 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли этил 2,2,2-трифторацетат (0,14 мл, 1,06 ммоль, 5,0 экв.) и NEt₃ (0,16 мл, 1,06 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием градиента ACN (от 30 до 40%) в 0,01% FA в воде с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-(дифторметил)-N-(2,2,2-трифторацетил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (60 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

[0690] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-(дифторметил)-N-(2,2,2-трифторацетил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (60 мг, 0,141 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида гидрохлорида (35 мг, 0,169 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (1 мл) добавляли EDC•HCl (53 мг, 0,261 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (19 мг, 0,140 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,06 мл, 0,433 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(O-(дифторметил)-N-(2,2,2-трифторацетил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (60 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.

[0691] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(O-(дифторметил)-N-(2,2,2-трифторацетил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (60 мг, 0,104 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли пиридин (0,03 мл, 0,372 ммоль, 3,6 экв.) и TFAA (0,03 мл, 0,216 ммоль, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA

(3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire-C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-(О-(дифторметил)-N-(2,2,2-трифторацетил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (12 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (уш. с, 1H), 8,64 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,37–6,74 (м, 1H), 5,98–6,22 (м, 2H), 4,89 (м, 1H), 4,52–4,77 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,94–4,25 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,29–3,49 (м, 1H), 3,04–3,22 (м, 3H), 2,80–2,97 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,25–2,39 (м, 1H), 2,08–2,22 (м, 2H), 1,61–1,89 (м, 2H), 1,41 (м, 2H), 1,19–1,28 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 562 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 99
Соединение 99



[0692] Соединение 99 получали аналогично описанному для соединения 98 с использованием N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(циклопропилметил)-L-треонина вместо N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(дифторметил)-L-треонина. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,90–9,20 (уш. с, 1H), 8,51–8,79 (м, 1H), 7,29–7,50 (м, 1H), 5,99–6,25 (м, 2H), 4,75–4,95 (м, 1H), 4,21–4,52 (м, 1H), 3,96–4,04 (м, 1H), 3,60–3,78 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,21–3,39 (м, 2H), 3,07–3,20 (м, 2H), 3,00–3,06 (м, 1H), 2,79–2,98 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,08–2,31 (м, 2H), 1,65–1,88 (м, 2H), 1,35–1,46 (м, 2H), 1,03–1,12 (м, 3H), 0,91 (м, 1H), 0,35–0,46 (м, 2H), 0,08–0,18 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 566 [M+H]⁺.

[0693] N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(циклопропилметил)-L-треонин: к раствору метил (трет-бутоксикарбонил)-L-треонината (2 г, 8,57 ммоль, 1,0 экв.) в THF

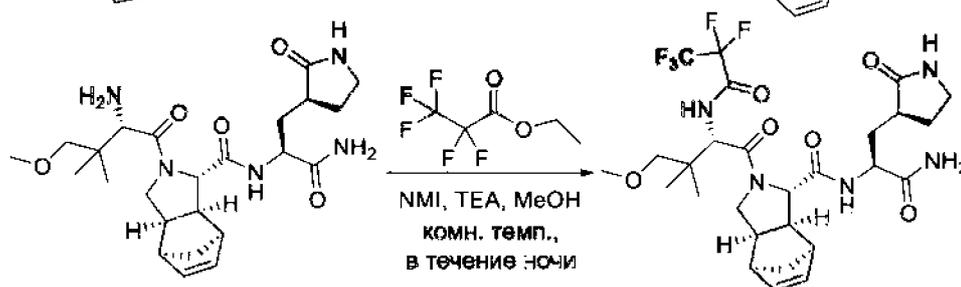
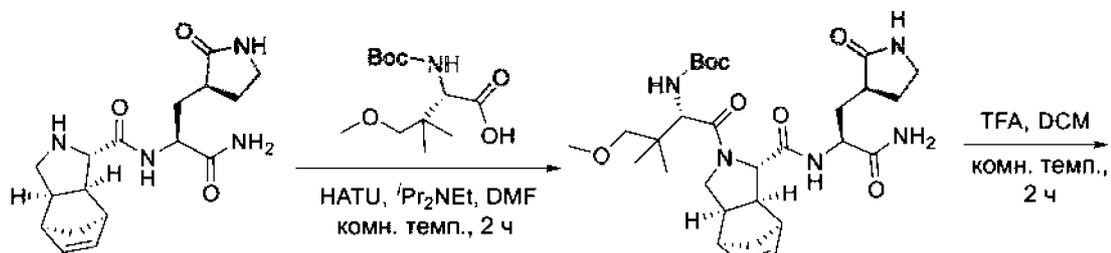
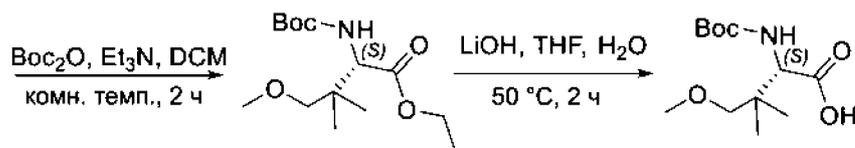
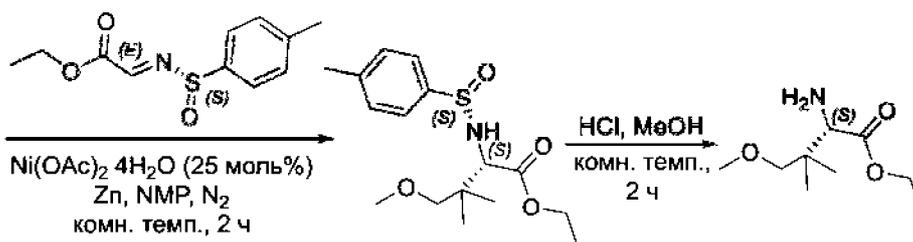
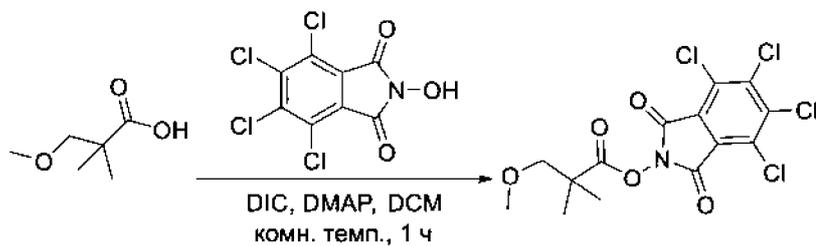
(72 мл) добавляли аллилметилкарбонат (1,27 мл, 11,2 ммоль, 1,3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (198 мг, 0,171 ммоль, 0,02 экв.). Смесь нагревали при 60 °С в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10% ЕА в РЕ в качестве элюента с получением метил О-аллил-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-треонината (1,8 г, 76%) в виде бесцветного масла.

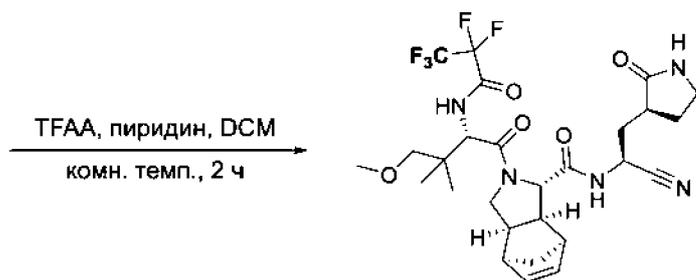
[0694] К раствору метил О-аллил-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-треонината (1,0 г, 3,66 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O (10 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли раствор диазометана в Et₂O (100 мл) и Pd(OAc)₂ (164 мг, 0,732 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 10 до 20%) в РЕ с получением метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(циклопропилметил)-L-треонината (900 мг, 85%) в виде бесцветного масла.

[0695] Раствор диазометана в Et₂O получали из N-метил N-нитрозомочевины (10 г) в 40% КОН (30 мл) и диэтиловом эфире (100 мл) при 0 °С. Фазы разделяли. Органическую фазу использовали в реакции непосредственно.

[0696] К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(циклопропилметил)-L-треонината (900 мг, 3,13 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) и воде (3 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (197 мг, 4,70 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. После охлаждения до 0 °С смесь подкисляли 1 М HCl и экстрагировали ЕА (4 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(циклопропилметил)-L-треонина (800 мг, 93%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,65 (уш. с, 1H), 6,26 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,08 (д, 3H), 0,92 (м, 1H), 0,42 (м, 2H), 0,14 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 274 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 100
Соединение 100





[0697] К смеси 3-метокси-2,2-диметилпропановой кислоты (3,0 г, 22,7 ммоль, 1,0 экв.), 4,5,6,7-тетрахлор-2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (6,81 г, 22,7 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амина (0,277 г, 2,27 ммоль, 0,1 экв.) в DCM (30 мл) добавляли N,N'-диизопропилкарбодиимид (3,15 г, 25,0 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (1 : 9) с получением 4,5,6,7-тетрахлор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил 3-метокси-2,2-диметилпропаноата (2,8 г, 30%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 416 [M+H]⁺.

[0698] К смеси 4,5,6,7-тетрахлор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил 3-метокси-2,2-диметилпропаноата (2,8 г, 6,75 ммоль, 1,0 экв.), этил (S,E)-2-((п-толилсульфинил)имино)ацетата (2,58 г, 10,8 ммоль, 1,6 экв.) и ацетата никеля (II) тетрагидрата (0,419 г, 1,69 ммоль, 0,25 экв.) в 1-метил-2-пирролидиноне (50 мл) добавляли цинк (1,32 г, 20,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в азоте. Реакцию гасили водой (150 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (1 : 4) с получением желаемого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% NH₄HCO₃). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением этил (S)-4-метокси-3,3-диметил-2-(((S)-п-толилсульфинил)амино)бутаноата (1,27 г, 58%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 328 [M+H]⁺.

[0699] К смеси этил (S)-4-метокси-3,3-диметил-2-(((S)-п-толилсульфинил)амино)бутаноата (770 мг, 2,35 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (8 мл)

добавляли хлороводород (338 мг, 9,40 ммоль, 4,0 экв., 4 М в EtOH). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением этил (S)-2-амино-4-метокси-3,3-диметилбутаноата (444 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 190 [M+H]⁺.

[0700] К смеси этил (S)-2-амино-4-метокси-3,3-диметилбутаноата (444 мг, 2,35 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли триметиламин (1,19 г, 11,8 ммоль, 5,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (615 мг, 2,82 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (1 : 9) с получением этил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-3,3-диметилбутаноата (370 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 290 [M+H]⁺.

[0701] К смеси этил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-3,3-диметилбутаноата (370 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF (4 мл) / вода (4 мл) добавляли гидроксид лития (147 мг, 6,40 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и доводили до pH = 5 соляной кислотой (2 М). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-3,3-диметилбутановой кислоты (205 мг, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 206 [M-56+H]⁺.

[0702] К смеси (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-3,3-диметилбутановой кислоты (205 мг, 0,785 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (358 мг, 0,942 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (608 мг, 4,71 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-

гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (260 мг, 0,783 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-4-метокси-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (110 мг, 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. Продукт (110 мг) очищали ахиральной хроматографией с получением трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-4-метокси-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (65 мг, 2-й пик) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 576 [M+H]⁺.

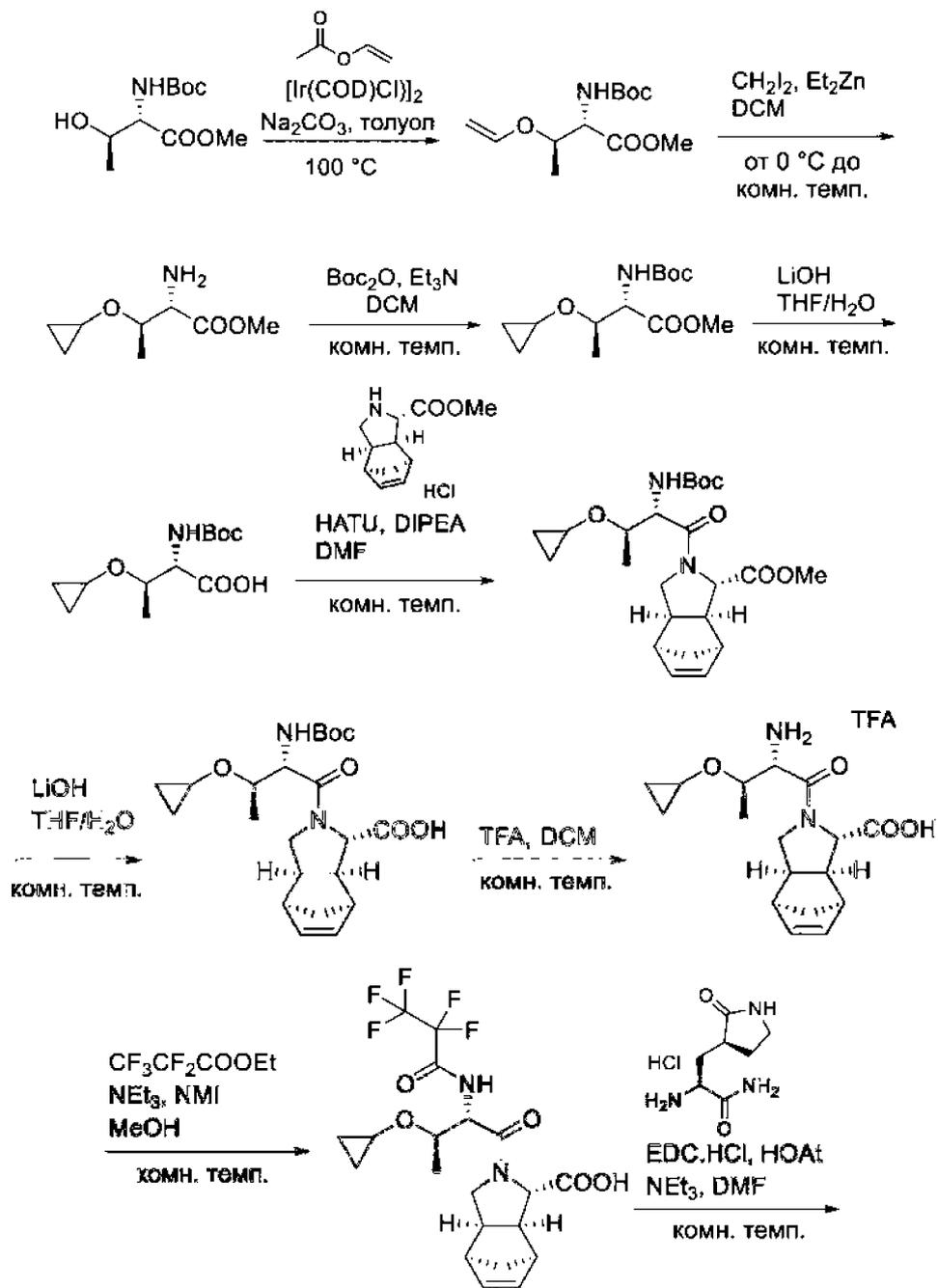
[0703] К перемешиваемой смеси трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-4-метокси-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (50 мг, 0,087 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-4-метокси-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (41 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

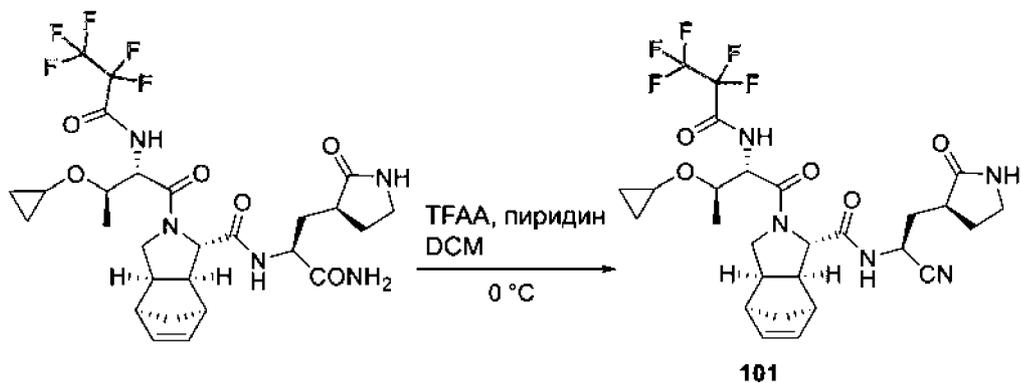
[0704] К смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-4-метокси-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (41 мг, 0,086 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли триэтиламин (60,8 мг, 0,602 ммоль, 7,0 экв.), N-метилимидазол (21,1 мг, 0,258 ммоль, 3,0 экв.) и этилпентафторпропионат. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали силикагелевой хроматографией со смесью метанол : дихлорметан (6 : 94) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-4-метокси-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (60 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 622 [M+H]⁺.

[0705] К смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[1(S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-4-ил]-4-метокси-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-2,2,3,3,3-пентафторпропанамид (60 мг, 0,097 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли пиридин (26,7 мг, 0,340 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (24,3 мг, 0,116 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 67% В в течение 7 мин, 67% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 6,12) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-4-метокси-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (11,6 мг, 19%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,60–9,00 (м, 2H), 7,35–7,60 (м, 1H), 5,90–6,30 (м, 2H), 4,85–5,05 (м, 1H), 4,50–4,70 (м, 1H), 3,95–4,20 (м, 1H), 3,60–3,75 (м, 1H), 3,40–3,60 (м, 1H), 3,25–3,35 (м, 1H), 3,00–3,20 (м, 7H), 2,80–3,00 (м, 2H), 2,65–2,80 (м, 1H), 2,25–2,45 (м, 1H), 2,08–2,25 (м, 2H), 1,60–1,90 (м, 2H), 1,30–1,50 (м, 2H), 0,85–1,10 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 604 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 101
Соединение 101





[0706] К смеси метил (трет-бутоксикарбонил)-L-треонината (1 г, 4,29 ммоль, 1,0 экв.), винилацетата (1,58 мл, 17,1 ммоль, 4,0 экв.) и Na_2CO_3 (273 мг, 2,57 ммоль, 0,6 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли бис(1,5 циклооктадиен)диридия (I) дихлорид (144 мг, 0,214 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в герметизированной пробирке в течение 4 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли ЕА (50 мл) и промывали водой (20 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 10 до 20%) в РЕ с получением метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-винил-L-треонината (600 мг, 54%) в виде коричневого масла.

[0707] К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-винил-L-треонината (600 мг, 2,32 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли 0,9 М Et_2Zn в гексане (6 мл, 5,79 ммоль, 2,5 экв.) и CH_2I_2 (0,93 мл, 11,6 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Добавляли смесь льда и воды (5 мл), и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ЕА (3 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил O-циклопропил-L-треонината (600 мг) в виде коричневого масла.

[0708] К раствору метил O-циклопропил-L-треонината (600 мг, 3,46 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли NEt_3 (0,96 мл, 6,93 ммоль, 2,0 экв.) и Woc_2O (1,2 мл, 5,20 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 10 до 20%) в PE с получением метил N-(трет-бутоксикарбонил)-О-циклопропил-L-треонината (500 мг, 79% за две стадии) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,16 (д, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,27 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,26 (д, 3H), 0,51 (м, 2H), 0,38 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0709] К раствору метил N-(трет-бутоксикарбонил)-О-циклопропил-L-треонината (500 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3,5 мл) и воде (1,5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (115 мг, 2,74 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. После охлаждения до 0 °С смесь подкисляли 1 М HCl до pH = 2 и экстрагировали EA (4 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием градиента ACN (от 50 до 60%) в 0,1% FA в воде с получением N-(трет-бутоксикарбонил)-О-циклопропил-L-треонина (350 мг, 74%) в виде бесцветного масла.

[0710] К раствору N-(трет-бутоксикарбонил)-О-циклопропил-L-треонина (150 мг, 0,578 ммоль, 1,0 экв.) и метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата гидрохлорида (133 мг, 0,578 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли HATU (286 мг, 0,752 ммоль, 1,3 экв.) и DIPEA (0,26 мл, 1,45 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 7 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (4 × 5 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 20 до 30%) в PE с получением метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-О-циклопропил-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (180 мг, 71%) в виде бесцветного твердого вещества.

[0711] К раствору метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-О-циклопропил-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксилата (195 мг, 0,449 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,3 мл) и воде (0,7 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли LiOH (28,2 мг, 0,673 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. После охлаждения до 0 °С смесь подкисляли 1 М HCl до pH~2 и затем экстрагировали EA (4 × 5 мл). Органические фазы

объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-циклопропил-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (180 мг, 95%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0712] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-циклопропил-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (180 мг, 0,428 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли TFA (0,13 мл, 1,71 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с количественным получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-циклопропил-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты в форме ее соли с трифторуксусной кислотой (180 мг) в виде коричневого твердого вещества.

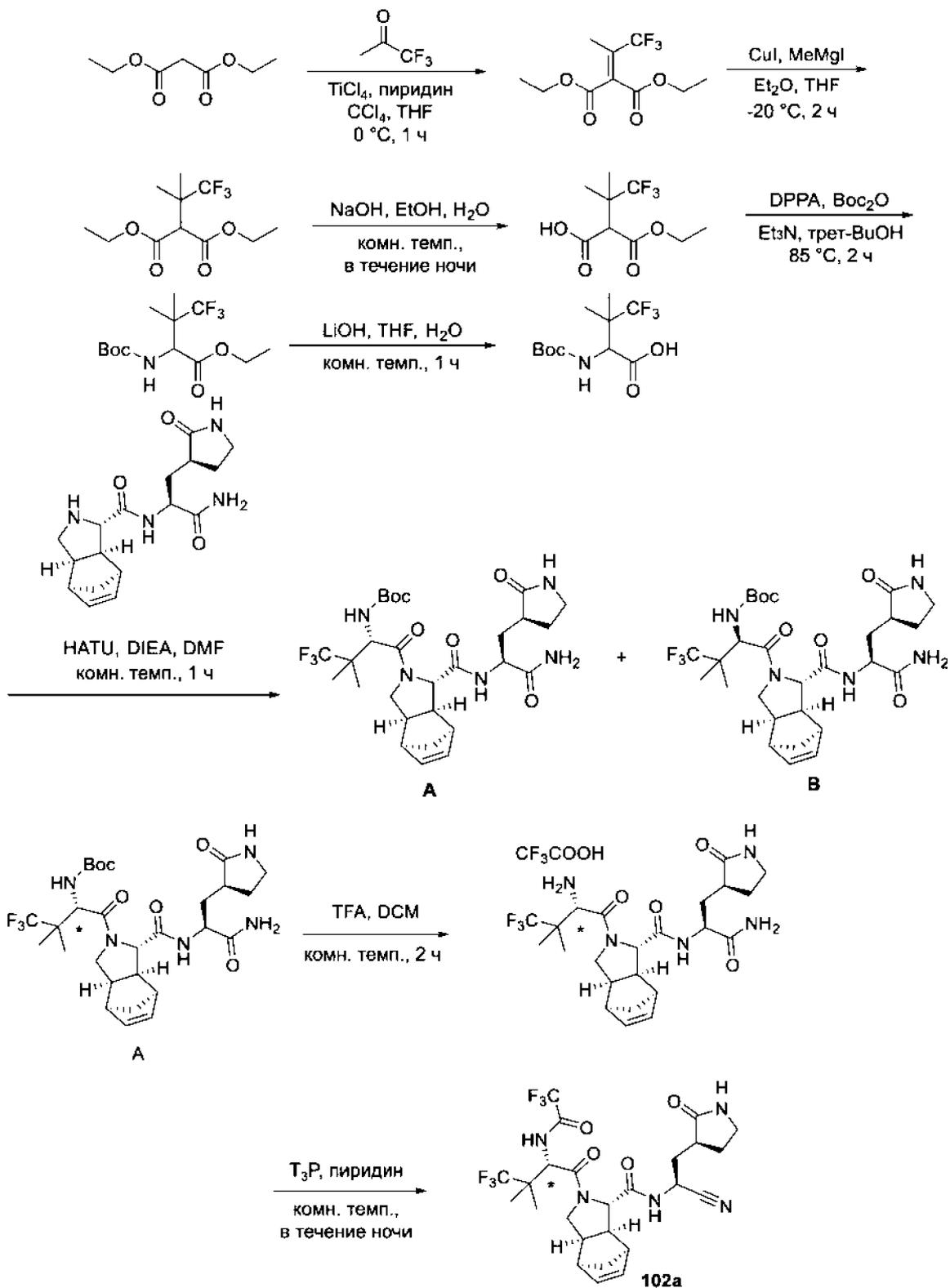
[0713] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-циклопропил-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты в форме соли с трифторуксусной кислотой (180 мг, 0,414 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли этил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноат (398 мг, 2,07 ммоль, 5,0 экв.), NEt₃ (0,3 мл, 2,07 ммоль, 5,0 экв.) и 1-метилимидазол (0,07 мл, 0,829 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток собирали в воду (5 мл), охлаждали при 0 °С и подкисляли 1 н. HCl до pH~2. Осадок фильтровали, промывали холодной водой и гексаном и очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием градиента ACN (от 30 до 40%) в 0,1% FA в воде с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-циклопропил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропаноил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (125 мг, 62%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0714] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-циклопропил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропаноил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (115 мг, 0,247 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,2 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамида гидрохлорид (61 мг, 0,296 ммоль, 1,2 экв.), EDC•HCl (95 мг, 0,493 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (33 мг, 0,247

ммоль, 1,0 экв.) и NEt_3 (0,10 мл, 0,714 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали EA (4×5 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием градиента ACN (от 40 до 50%) в 0,1% FA в воде с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(O-циклопропил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропаноил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (90 мг, 59%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0715] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(O-циклопропил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропаноил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (85 мг, 0,137 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли пиридин (0,024 мл, 0,302 ммоль, 2,2 экв.) и TFAA (0,021 мл, 0,151 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (3 мл), перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали EA (5×5 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщ. раствором NaHCO_3 (2 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка YMC-TRIART-C18, 25×150 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 30% В до 70% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-(O-циклопропил-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропаноил)-L-треонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (32 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 362К, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (м, 1H), 8,39–8,79 (м, 1H), 7,19–7,44 (м, 1H), 5,95–6,23 (м, 2H), 4,71–4,96 (м, 1H), 4,22–4,52 (м, 1H), 3,96–4,20 (м, 1H), 3,76–3,91 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,45–3,56 (м, 1H), 3,27–3,41 (м, 1H), 3,03–3,24 (м, 3H), 2,82–2,98 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,29–2,41 (м, 1H), 2,08–2,25 (м, 2H), 1,65–1,88 (м, 2H), 1,36–1,46 (м, 2H), 1,06–1,17 (м, 3H), 0,26–0,55 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 102
Соединения 102a и 102b



[0716] К раствору тетрахлорида титана (35,5 г, 187 ммоль, 1,0 экв.) в THF (750 мл) и тетрахлорида углерода (90 мл) добавляли 1,1,1-трифторацетон (21,0 г, 187 ммоль, 1,0 экв.) и диэтилмалонат диэтилмалонат (30 г, 187 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали в азоте при 0 °С. После перемешивания в течение 0,5 ч при 0 °С добавляли раствор пиридина (60 мл) в THF (75 мл) и затем перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (300 мл). Смесь экстрагировали EA (3 × 500 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 300 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (4%–10%) с получением диэтил 2-(1,1,1-трифторпропан-2-илиден)малоната (26 г, 54%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,20–4,36 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,26–1,36 (м, 6H).

[0717] К раствору диэтил 2-(1,1,1-трифторпропан-2-илиден)малоната (20,0 г, 78,7 ммоль, 1,0 экв.) и йодида меди (7,49 г, 39,3 ммоль, 0,5 экв.) в THF : DCM (250 мл, 1 : 5) по каплям добавляли метилмагниййодид (39,3 мл, 118 ммоль, 1,5 экв., 3 M в Et₂O) в течение 1 ч в азоте при -20 °С. Смесь перемешивали 1 ч при -20 °С. Смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали EA (3 × 500 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением диэтил 2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)малоната (10,0 г, 47%, неочищенный) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,11–4,23 (м, 4H), 3,66 (с, 1H), 1,30–1,41 (м, 6H), 1,26–1,29 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 271 [M+H]⁺.

[0718] К раствору диэтил 2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)малоната (10 г, 37,0 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли гидроксид натрия (1,48 г, 37,0 ммоль, 1,0 экв., в 100 мл H₂O) и перемешивали при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH и экстрагировали EA (2 × 300 мл). Водный слой подкисляли 2 M водным

раствором соляной кислоты до pH = 3. Смесь экстрагировали ЕА (3 × 300 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(этоксикарбонил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (6,5 г, 72%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,11 (уш., 1H), 4,10–4,16 (м, 2H), 3,60 (с, 1H), 1,34–1,35 (м, 6H), 1,16–1,21 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 243[M+H]⁺.

[0719] К смеси 2-(этоксикарбонил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (6,50 г, 26,8 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метил-2-пропаноле (100 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (23,4 г, 107 ммоль, 4,0 экв.), триэтиламин (3,53 г, 34,9 ммоль, 1,3 экв.) и дифенилфосфорилазид (8,86 г, 32,2 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали в азоте при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 85 °С. Реакцию гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (5%) с получением этил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноата (4,2 г, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 214 [M-Вос+H]⁺.

[0720] К раствору этил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноата (4,2 г, 13,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл), H₂O (20 мл) и EtOH (20 мл) добавляли гидроксид лития (1,61 г, 67,0 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и EtOH. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЕА (2 × 100 мл). Водный слой подкисляли 2 М водным раствором соляной кислоты до pH = 5. Смесь экстрагировали ЕА (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (1,0 г, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 186 [M-Вос+H]⁺.

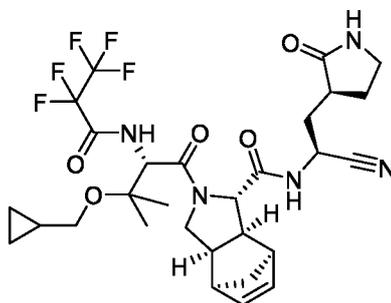
[0721] К смеси 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (350 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (5 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (560 мг, 1,47 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (793 мг, 6,14 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин добавляли (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (408 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA), (42%). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[1S]-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (400 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. Продукт отделяли препаративной СФХ-ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IH, 3 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,1% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 100 мл/мин; градиент: изократический 25% В; температура колонки (°С): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 2,93; время удерж. 2 (мин): 7,78;). В результате очистки получали изомер 1 (130 мг, 17%, соединение В) в виде белого твердого вещества и изомер 2 (165 мг, 22%, соединение А) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 600 [M+H]⁺.

[0722] К смеси трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (160 мг, 0,267 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (133 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 500 [M+H]⁺.

[0723] К перемешиваемой смеси (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (133 мг, 0,266 ммоль, 1,0 экв.) и пропилфосфонового ангидрида (1,69 г, 2,66 ммоль, 10,0 экв., 50% в EtOAc) добавляли пиридин (105 мг, 1,33 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 42% В до 72% В в течение 7 мин, 72% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 6,55) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (47,9 мг, 31%, соединение 102a) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 9,45–9,80 (м, 1H), 8,60–9,20 (м, 1H), 7,20–7,70 (м, 1H), 5,85–6,30 (м, 2H), 5,00–5,30 (м, 1H), 4,50–5,00 (м, 1H), 3,90–4,20 (м, 1H), 3,60–3,90 (м, 1H), 3,35–3,60 (м, 1H), 3,15–3,35 (м, 2H), 2,90–3,10 (м, 3H), 2,60–2,89 (м, 1H), 2,05–2,45 (м, 3H), 1,65–1,90 (м, 2H), 0,90–1,50 (м, 8H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 578 [M+H]⁺.

[0724] Соединение 120b получали аналогично описанному для соединения 120a с использованием промежуточного соединения В вместо промежуточного соединения А. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): 578 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 103
Соединение 103



[0725] Соединение 103 получали аналогично описанному для соединения 101 с использованием метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропилметокси)-3-метилбутаноата вместо метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-циклопропил-L-треонината. ^1H ЯМР (400 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,32–8,84 (м, 2H), 7,35 (уш. с, 1H), 5,92–6,25 (м, 2H), 4,90 (м, 1H), 4,63–4,80 (м, 1H), 3,99–4,29 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,34–3,54 (м, 1H), 3,02–3,25 (м, 5H), 2,81–2,96 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,22–2,41 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,62–1,91 (м, 2H), 1,34–1,47 (м, 2H), 1,10–1,24 (м, 6H), 0,87 (м, 1H), 0,39 (м, 2H), 0,13 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

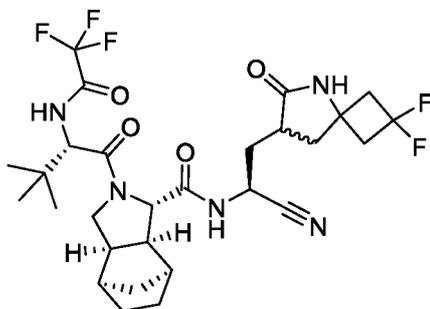
[0726] Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропилметокси)-3-метилбутаноат: К раствору метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноата (2,0 г, 8,10 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли аллилметилкарбонат (1,1 мл, 9,71 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (467 мг, 0,404 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 5 до 20%) в РЕ с получением метил (S)-3-(аллилокси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (1,5 г, 65%) в виде желтого масла.

[0727] К раствору метил (S)-3-(аллилокси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (1,0 г, 3,48 ммоль, 1,0 экв.) в Et_2O (5 мл), охлажденному до -30 °С, добавляли раствор диазометана в Et_2O (100 мл) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (468 мг, 0,696 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА

(от 5 до 20%) в РЕ с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопропилметокси)-3-метилбутаноата (950 мг, 91%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5,33 (д, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,15–3,27 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,30–1,40 (м, 6H), 0,95 (м, 1H), 0,48 (м, 2H), 0,16 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 302 [M+H]⁺.

[0728] Раствор диазометана в Et₂O получали из N-метил N-нитрозомочевины (10 г) в 40% KOH (30 мл) и диэтиловом эфире (100 мл) при 0 °С. Фазы разделяли. Органическую фазу использовали в реакции непосредственно.

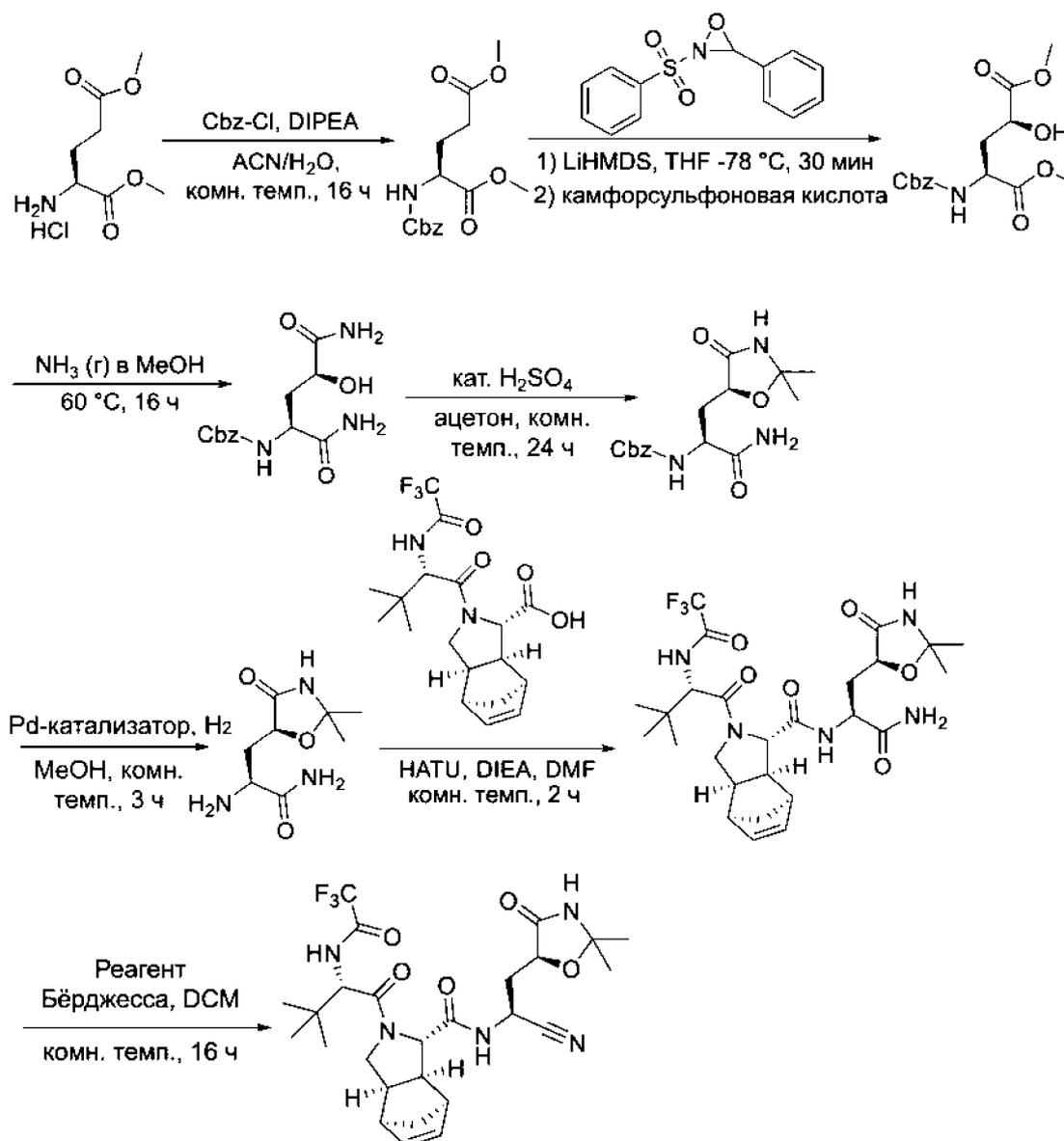
ПРИМЕР 104
Соединение 104



[0729] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (50,0 мг, 0,083 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (25,0 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в водороде. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kinetex EVO C18, 21,2 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 42% В до 72% В в течение 7 мин, 72% В; длина волны: 220 нм; время удерж.: 5 мин) с получением (1S,2S,3S,6R,7R)-N-[(1S)-1-циано-2-{2,2-дифтор-6-оксо-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксамид (13,6 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,85–

9,05 (m, 1H), 8,55–8,84 (m, 1H), 7,95–8,18 (m, 1H), 4,80–4,95 (m, 1H), 4,60–4,75 (m, 1H), 4,25–4,59 (m, 1H), 3,75–3,86 (m, 1H), 3,52–3,74 (m, 1H), 2,58–3,00 (m, 5H), 2,50–2,57 (m, 1H), 2,30–2,45 (m, 3H), 2,02–2,29 (m, 2H), 1,86–2,00 (m, 1H), 1,68–1,85 (m, 1H), 1,40–1,56 (m, 2H), 1,20–1,39 (m, 3H), 1,05–1,19 (m, 1H), 0,78–1,04 (m, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 602 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 105
Соединение 105



[0730] К раствору диметил *L*-глутамата гидрохлорида (5,00 г, 23,63 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (200 мл) и воде (30 мл) добавляли бензилхлороформиат (3,70 мл, 26,00 ммоль, 1,1 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (10,1 мл, 59,20 ммоль, 2,5 экв.) в азоте. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали силикагелевой хроматографией, элюируя 0–50% *трет*-бутилметилловым эфиром в дихлорметане с получением диметил ((бензилокси)карбонил)-*L*-глутамата (4,99 г, выход 68%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,24–7,45 (м, 5H), 5,04 (с, 2H), 4,06–4,09 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,31–2,48 (м, 2H), 1,93–2,06 (м, 1H), 1,82–1,90 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 310 [M+H]⁺.

[0731] К раствору диметил *N*-бензилоксикарбонил-*L*-глутамата (1,40 г, 4,76 ммоль, 1,0 экв.) и 3-фенил-*N*-фенилсульфонилоксиазиридина (1,87 г, 7,14 ммоль, 1,5 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли лития бис(триметилсилил) амид (1 М раствор в THF, 14,3 мл, 14,3 ммоль, 3,0 экв.) при -78 °С в азоте. После перемешивания в течение 30 мин при -78 °С реакцию гасили добавлением раствора камфорсульфоновой кислоты (4,76 г, 20,94 ммоль, 4,4 экв.) в THF (21 мл). Смесь разбавляли EA (100 мл), затем водным раствором HCl (конц. водн. раствор HCl : вода, об. : об. = 1 : 4, 100 мл). Смесь подогрели до комн. темп. и затем перемешивали в течение 16 ч. Смесь экстрагировали EA (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением диметил (2*S*,4*S*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидроксипентандиоата (2,00 г, неочищенный) в виде светло-коричневого полутвердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно, без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 326 [M+H]⁺.

[0732] Суспензию диметил (2*S*,4*S*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидроксипентандиоата (2,00 г неочищенный, 1,00 экв.) в NH₃ (г) в MeOH (7 М раствор, 40 мл) перемешивали в течение 16 ч при 60 °С. Смесь охлаждали до комн. темп. Осажденное белое твердое вещество собирали фильтрацией, промывали MeOH (2 × 10 мл) и сушили в высоком вакууме с получением бензил ((2*S*,4*S*)-1,5-диамино-4-

гидрокси-1,5-диоксопентан-2-ил)карбамата (902 мг, выход 67% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 296 $[M+H]^+$.

[0733] К суспензии бензил ((2S,4S)-1,5-диамино-4-гидрокси-1,5-диоксопентан-2-ил)карбамата (300 мг, 1,02 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (10 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (0,1 мл). Смесь перемешивали в течение 24 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: колонка Agela C₁₈, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH_4HCO_3 + 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В в течение 60 мин; длина волны: 200 нм). Собранную фракцию лиофилизировали непосредственно с получением бензил ((S)-1-амино-3-((S)-2,2-диметил-4-оксооксазолидин-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (144 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 336 $[M+H]^+$.

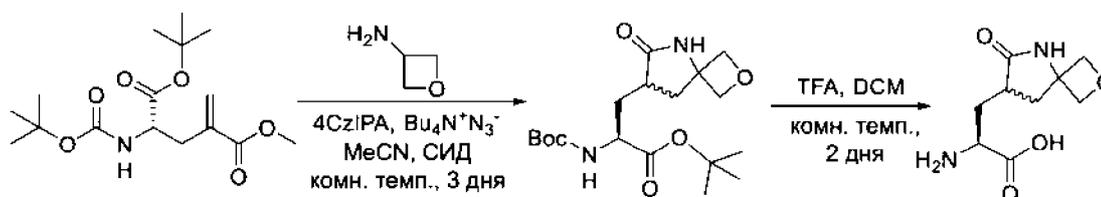
[0734] Смесь бензил ((S)-1-амино-3-((S)-2,2-диметил-4-оксооксазолидин-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (120 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и Pd на угле (67 мг, 0,63 ммоль, 1,75 экв.) в метаноле (20 мл) дегазировали и заново заполняли водородом (3х). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. в водороде (водородный мешок, 1–2 атм). Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-2,2-диметил-4-оксооксазолидин-5-ил)пропанамида (70,0 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 202 $[M+H]^+$.

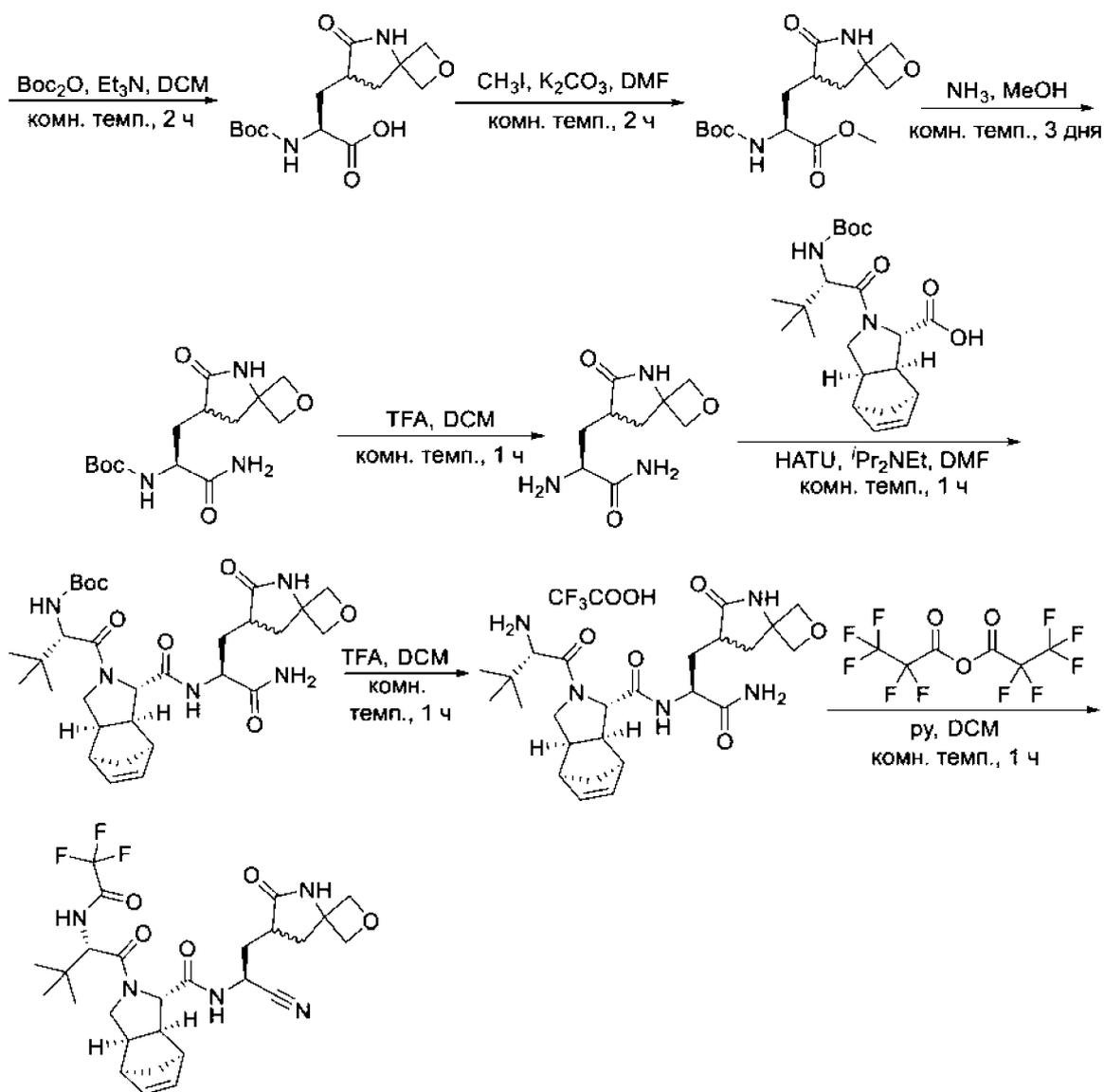
[0735] К смеси (S)-2-амино-3-((S)-2,2-диметил-4-оксооксазолидин-5-ил)пропанамида (70,0 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (163 мг, 0,42 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,60 мл, 3,50 ммоль, 10,0 экв.) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (330 мг, 0,87 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь фильтровали нейлоновым шприцевым фильтром (13 мм × 0,45 мкм). Фильтрат очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: колонка Agela C₁₈, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH_4HCO_3 + 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 40 мл/мин;

градиент: от 0% В до 100% В в течение 60 мин; длина волны: 210 нм). Собранную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-3-((S)-2,2-диметил-4-оксооксазолидин-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (157 мг, 79%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 572 [M+H]⁺.

[0736] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-3-((S)-2,2-диметил-4-оксооксазолидин-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (140 мг, 0,24 ммоль, вр. удерж. 1,0) в дихлорметане (10 мл) добавляли регент Бёрджесса (300 мг, 1,26 ммоль, вр. удерж. 5,0). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. и затем концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: колонка Agela C₁₈, 120 г; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В в течение 60 мин; длина волны: 210 нм). Собранную фракцию лиофилизировали непосредственно с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2,2-диметил-4-оксооксазолидин-5-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетило)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (43,4 мг, выход 32%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,70–8,85 (м, 2H), 8,61–8,63 (м, 1H), 5,99–6,20 (м, 2H), 4,70–4,83 (м, 1H), 4,35–4,50 (м, 1H), 4,10–4,30 (м, 1H), 4,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,60–3,65 (м, 1H), 3,44–3,46 (м, 1H), 3,00–3,20 (м, 1H), 2,92–3,05 (м, 2H), 2,70–2,85 (м, 1H), 2,03–2,22 (м, 2H), 1,31–1,40 (м, 8H), 0,78–0,94 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 554 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 106
Соединение 106





[0737] К смеси 1-трет-бутил 5-метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метиленпентандиоата (3,00 г, 9,11 ммоль, 1,0 экв.), 2,4,5,6-тетра-9Н-карбазол-9-ил-1,3-бензолдикарбонитрила (72,0 мг, 0,091 ммоль, 0,01 экв.) и тетрабутиламмонийазида (259 мг, 0,911 ммоль, 0,1 экв.) в MeCN (40 мл) добавляли оксетан-3-амин (666 мг, 9,11 ммоль, 1,0 экв.) в азоте. Смесь перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. в азоте под СИД-лампой 450 нм. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (1 : 12) с получением трет-бутил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата (1,08

г, 32%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52–8,62 (м, 1H), 6,70–7,40 (м, 1H), 4,60–4,70 (м, 1H), 4,40–4,59 (м, 3H), 3,75–4,10 (м, 1H), 2,54–2,65 (м, 1H), 2,27–2,39 (м, 1H), 1,80–2,10 (м, 2H), 1,48–1,60 (м, 1H), 1,32–1,47 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0738] К смеси трет-бутил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата (1,08 г, 2,70 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропановой кислоты (578 мг, неочищенная) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0739] К смеси (2S)-2-амино-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропановой кислоты (578 мг, 2,70 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,10 г, 10,9 ммоль, 4,03 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (707 мг, 3,24 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропановой кислоты (850 мг, неочищенная) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0740] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропановой кислоты (847 мг, 2,70 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) добавляли карбонат калия (1,2 г, 8,08 ммоль, 3,0 экв.) и метилйодид (459 мг, 3,23 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата (438 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0741] Смесь метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропаноата (438 мг, 1,33 ммоль, 1,0 экв.) в аммиаке (15 мл, 7 М в MeOH) перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. Смесь концентрировали

при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (8 : 92) с получением трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамата (180 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,51–8,59 (м, 1H), 7,24–7,32 (м, 1H), 6,96–7,05 (с, 1H), 6,86–6,94 (м, 1H), 4,61–4,70 (м, 1H), 4,41–4,57 (м, 3H), 3,74–4,15 (м, 1H), 2,54–2,69 (м, 1H), 2,29–2,39 (м, 1H), 1,70–2,05 (м, 2H), 1,33–1,55 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 314 [M+H]⁺.

[0742] К смеси трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамата (100 мг, 0,319 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-{2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропанамида (68 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 214 [M+H]⁺.

[0743] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0[^]{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (126 мг, 0,321 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (145 мг, 0,381 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (248 мг, 1,919 ммоль, 6,00 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-амино-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропанамида (68,0 мг, 0,319 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% NH₄HCO₃ + NH₃·H₂O, pH~13). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[(1S)-1-карбамоил-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0[^]{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (100 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 588 [M+H]⁺.

[0744] К смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[(1S)-1-карбамоил-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0[^]{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (40,0 мг, 0,068 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (0,9 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3

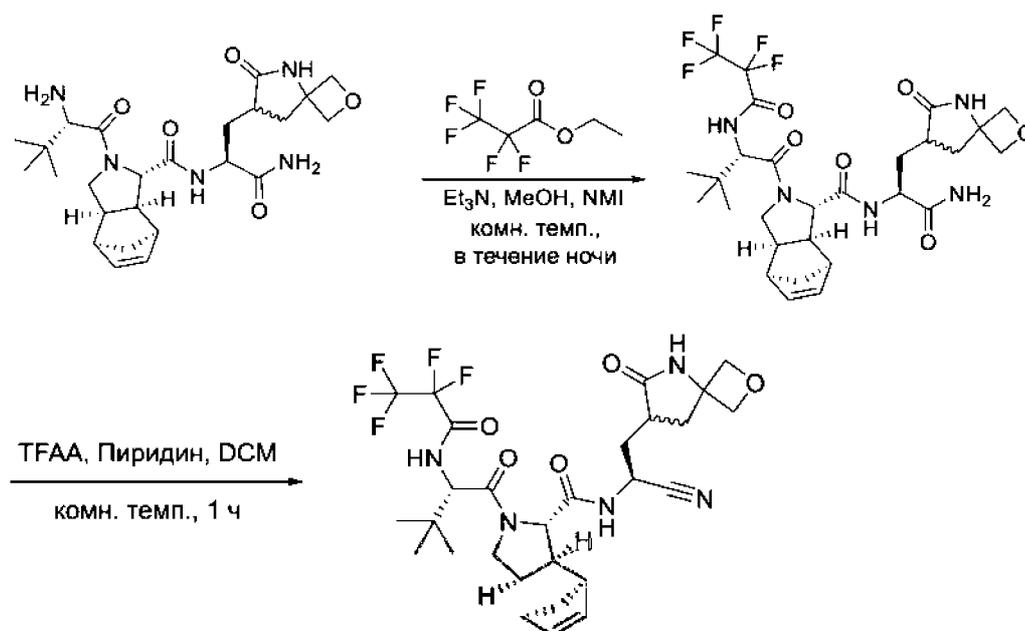
мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-{{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил}формамидо}-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}}пропанамида (34,0 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 488 [M+H]⁺.

[0745] К смеси (2S)-2-{{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил}формамидо}-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}}пропанамида (34,0 мг, 0,068 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (22,0 мг, 0,272 ммоль, 4,0 экв.) и 2,2,3,3,3-пентафторпропановый ангидрид (38,0 мг, 0,123 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 2 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамид (30,0 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 566 [M+H]⁺.

[0746] Неочищенный (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамид (30,0 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 31% В до 61% В в течение 7 мин, 61% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 5,6;) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамид (9,8 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,78–8,98 (м, 1H), 8,62–8,75 (м, 1H), 8,36–8,58 (м, 1H), 5,94–6,20 (м, 2H), 4,89–4,99 (м, 1H), 4,61–4,70 (м, 1H), 4,37–4,60 (м, 4H), 3,98–4,15 (м, 1H), 3,58–3,72 (м, 1H), 3,32–3,51 м, 1H), 3,11–3,21 (м, 1H), 2,67–2,99 (м, 4H), 2,51–2,62 (м, 1H), 2,39–2,47 (м, 1H), 1,92–

2,33 (м, 1H), 1,67–1,89 (м, 1H), 1,34–1,48 (м, 2H), 0,84–1,06 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 107
Соединение 107

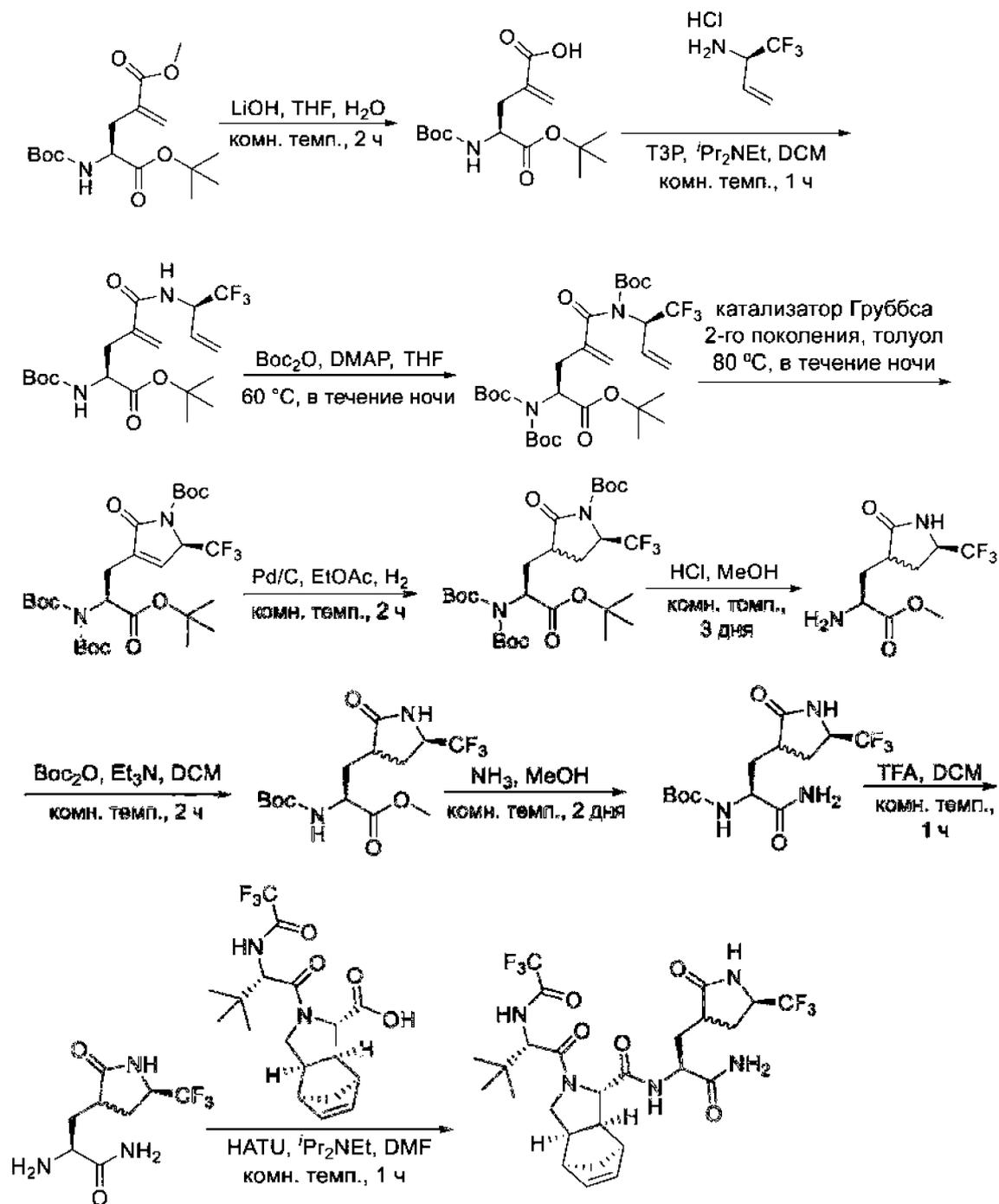


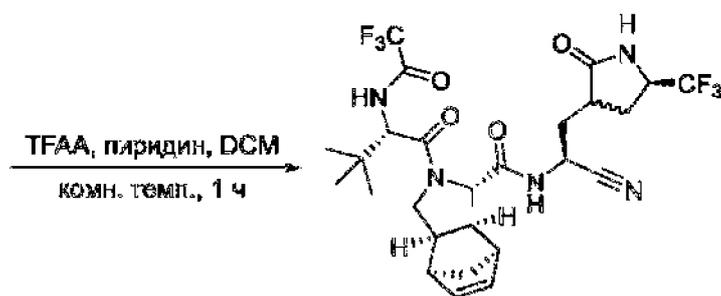
[0747] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}пропанамид] (66,0 мг, 0,136 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли триэтиламин (69,0 мг, 0,680 ммоль, 5,0 экв.), N-метилимидазол (22,0 мг, 0,272 ммоль, 2,0 экв.) и этилпентафторпропионат (261 мг, 1,36 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (7 : 93) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамоил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-2,2,3,3,3-

пентафторпропанамида (60,0 мг, 66%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 634 $[M+H]^+$.

[0748] К смеси N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-[[1S)-1-карбамоил-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]карбамоил}-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]-2,2,3,3,3-пентафторпропанамида (60,0 мг, 0,095 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (27,0 мг, 0,333 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (28,0 мг, 0,133 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 × 3 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 34% В до 64% В в течение 7 мин, 64% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 6,25) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[[1S)-1-циано-2-{6-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-7-ил}этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамида (9,8 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-d₆) δ 8,60–8,96 (м, 2H), 8,08–8,59 (м, 1H), 5,91–6,25 (м, 2H), 4,80–5,03 (м, 1H), 4,60–4,75 (м, 1H), 4,33–4,59 (м, 4H), 3,95–4,20 (м, 1H), 3,60–3,75 (м, 1H), 3,35–3,59 (м, 1H), 2,80–3,00 (м, 2H), 2,60–2,79 (м, 2H), 2,50–2,59 (м, 1H), 2,35–2,40 (м, 1H), 1,90–2,34 (м, 2H), 1,65–1,86 (м, 1H), 1,32–1,46 (м, 2H), 0,80–1,02 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 616 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 108
Соединение 108





[0749] К смеси 1-трет-бутил 5-метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метиленпентандиоата (5,00 г, 15,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) / вода (50 мл) добавляли гидроксид лития (1,09 г, 45,5 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Добавляли воду (50 мл), и смесь доводили до pH = 6 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (4S)-5-(трет-бутокси)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилен-5-оксопентановой кислоты (2,56 г, 51%) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,57 (с, 1H), 6,64–7,14 (м, 1H), 6,06–6,13 (м, 1H), 5,60–5,74 (м, 1H), 3,92–4,14 (м, 1H), 2,55–2,67 (м, 1H), 2,37–2,48 (м, 1H), 1,30–1,45 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 316 [M+H]⁺.

[0750] К смеси (2R)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-амина гидрохлорида (1,33 г, 8,23 ммоль, 1,0 экв.) и (4S)-5-(трет-бутокси)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилен-5-оксопентановой кислоты (2,60 г, 8,23 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (40 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,26 г, 32,9 ммоль, 4,0 экв.) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (5,24 г, 8,23 ммоль, 1,0 экв., 50% в EtOAc). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (13 : 87) с получением трет-бутил (2S)-2-[(трет-

бутоксикарбонил)амино]-4-{{{(2R)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-ил}карбамоил}пент-4-еноата (1,66 г, 45%) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 423 [M+H]⁺.

[0751] К смеси трет-бутил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-{{{(2R)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-ил}карбамоил}пент-4-еноата (1,66 г, 3,93 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,43 г, 15,7 ммоль, 4,0 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амин (240 мг, 1,96 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Реакцию гасили водой (80 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (7 : 93) с получением трет-бутил (2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-{{{(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-ил]амино}карбонил}пент-4-еноата (1,68 г, 67%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 423 [M-200+H]⁺.

[0752] К смеси трет-бутил (2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-{{{(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-ил]амино}карбонил}пент-4-еноата (1,0 г, 1,61 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли катализатор Груббса 2-го поколения (409 мг, 0,482 ммоль, 0,3 экв.) в азоте. Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. Реакцию гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EtOAc : PE (11 : 89) с получением трет-бутил (5R)-3-[(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]-2-оксо-5-(трифторметил)-5H-пиррол-1-карбоксилата (580 мг, 56%) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 395 [M-200+H]⁺.

[0753] К смеси трет-бутил (5R)-3-[(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]-2-оксо-5-(трифторметил)-5H-пиррол-1-карбоксилата (1,00 г, 1,68 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (500 мг). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в

водороде. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (5R)-3-[(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (980 мг, 96%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 397 [M-200+H]⁺.

[0754] К раствору трет-бутил (5R)-3-[(2S)-2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,335 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли соляную кислоту (5 мл, 9 М в воде). Смесь перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S)-2-амино-3-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]пропаноата (85,0 мг, неочищенный) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 255 [M+H]⁺.

[0755] К смеси метил (2S)-2-амино-3-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]пропаноата (85,0 мг, 0,334 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (88,0 мг, 0,401 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламин (102 мг, 1,00 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]пропаноата (100 мг, 75%) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 255 [M-Вос+H]⁺.

[0756] Смесь метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]пропаноата (100 мг, 0,282 ммоль, 1,0 экв.) в аммиаке (3 мл, 7 М в MeOH) перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (6 : 94) с получением трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]этил]карбамата (40,0 мг, 39%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 240 [M-Вос+H]⁺.

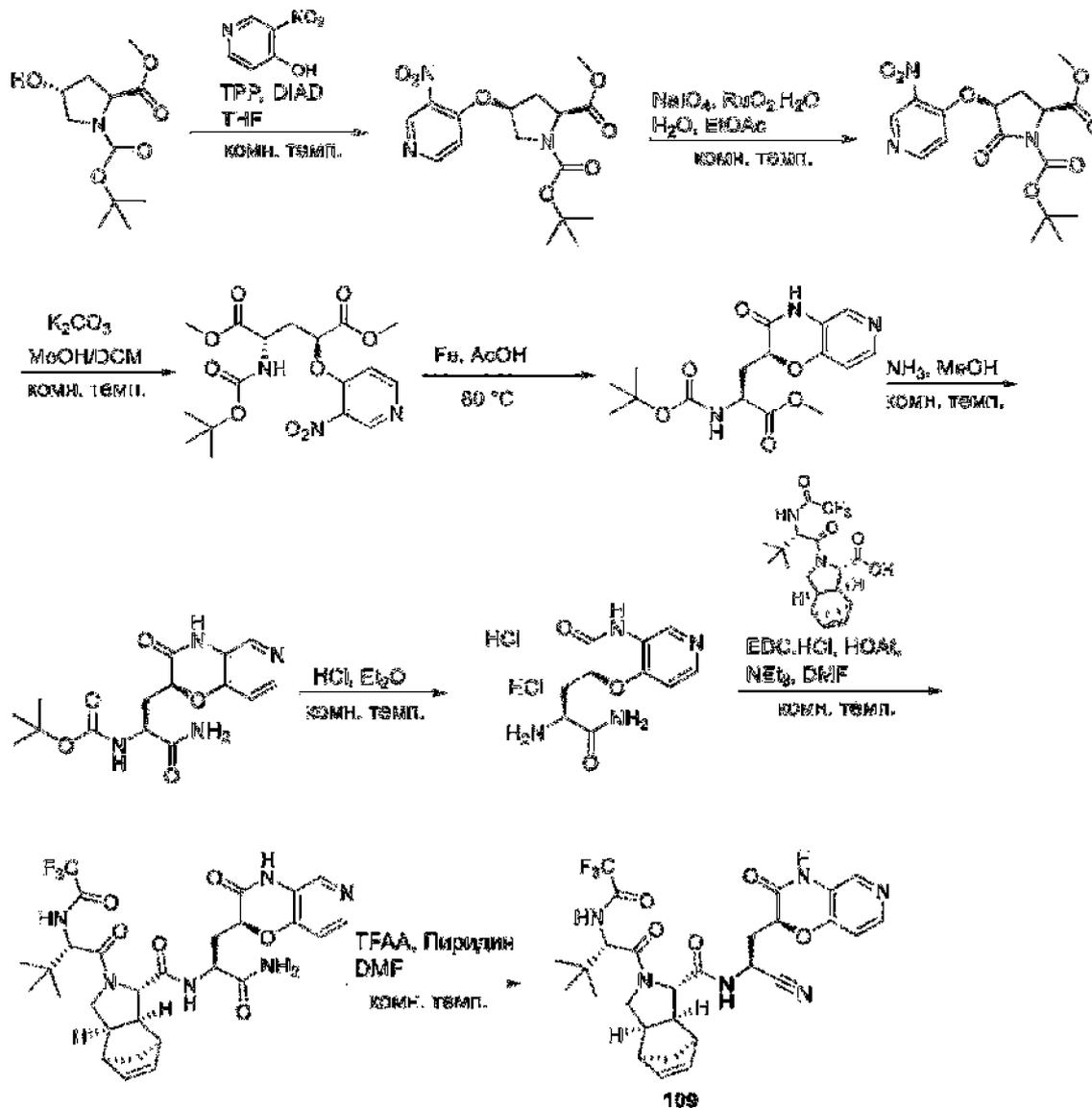
[0757] К смеси трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]этил]карбамата (40 мг, 0,118 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]пропанамида (28 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 240 [M+H]⁺.

[0758] К смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (45,0 мг, 0,117 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (53,0 мг, 0,140 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (1 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (91,0 мг, 0,702 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-амино-3-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]пропанамида (28,0 мг, 0,117 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]пропанамида (50,0 мг, 58%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 610 [M+H]⁺.

[0759] К смеси (2S)-2-[[[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]пропанамида (50,0 мг, 0,082 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (23,0 мг, 0,287 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (26,0 мг, 0,123 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали DCM (3 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150

мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 67% В в течение 7 мин, 67% В; длина волны: 254 нм; вр. удерж. (мин): 6,2) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(5R)-2-оксо-5-(трифторметил)пирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамида (12,6 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 592 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 109
Соединение 109



[0760] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4R)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,0 г, 8,16 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли 3-нитропиридин-4-ол (1,7 г, 12,2 ммоль, 1,5 экв.), трифенилфосфин (3,2 г, 12,2 ммоль, 1,5 экв.) и DIAD (2,47 мл, 12,2 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 60 до 100%) в PE с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-((3-нитропиридин-4-ил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,5 г, 86%) в виде желтого масла.

[0761] К раствору NaIO₄ (7,2 г, 34,1 ммоль, 5,0 экв.) в воде (15 мл) добавляли Ru₂O·H₂O (135 г, 1,02 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Добавляли раствор 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-((3-нитропиридин-4-ил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,5 г, 6,81 ммоль, 1,0 экв.) в EA (15 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, разбавляли IPA (50 мл), перемешивали в течение 10 мин и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 60 до 100%) в PE с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-((3-нитропиридин-4-ил)окси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,3 г, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[0762] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-((3-нитропиридин-4-ил)окси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,3 г, 6,04 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (11,5 мл) и DCM (11,5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли K₂CO₃ (83 мг, 0,603 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением диметил (2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((3-нитропиридин-4-ил)окси)пентандиоата (2,0 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

[0763] К раствору диметил (2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((3-нитропиридин-4-ил)окси)пентандиоата (2,0 г, 4,84 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте

(20 мл) добавляли Fe (1,35 г, 24,2 ммоль, 5,0 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EA (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропаноата (1,4 г, 82%) в виде белого твердого вещества.

[0764] Раствор метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропаноата (500 мг, 1,42 ммоль, 1,0 экв.) в 7 М NH₃ в MeOH (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч в герметизированной пробирке. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка X-SELECT-C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 2% В до 40% В в течение 8 мин) с получением трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (300 мг, 63%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

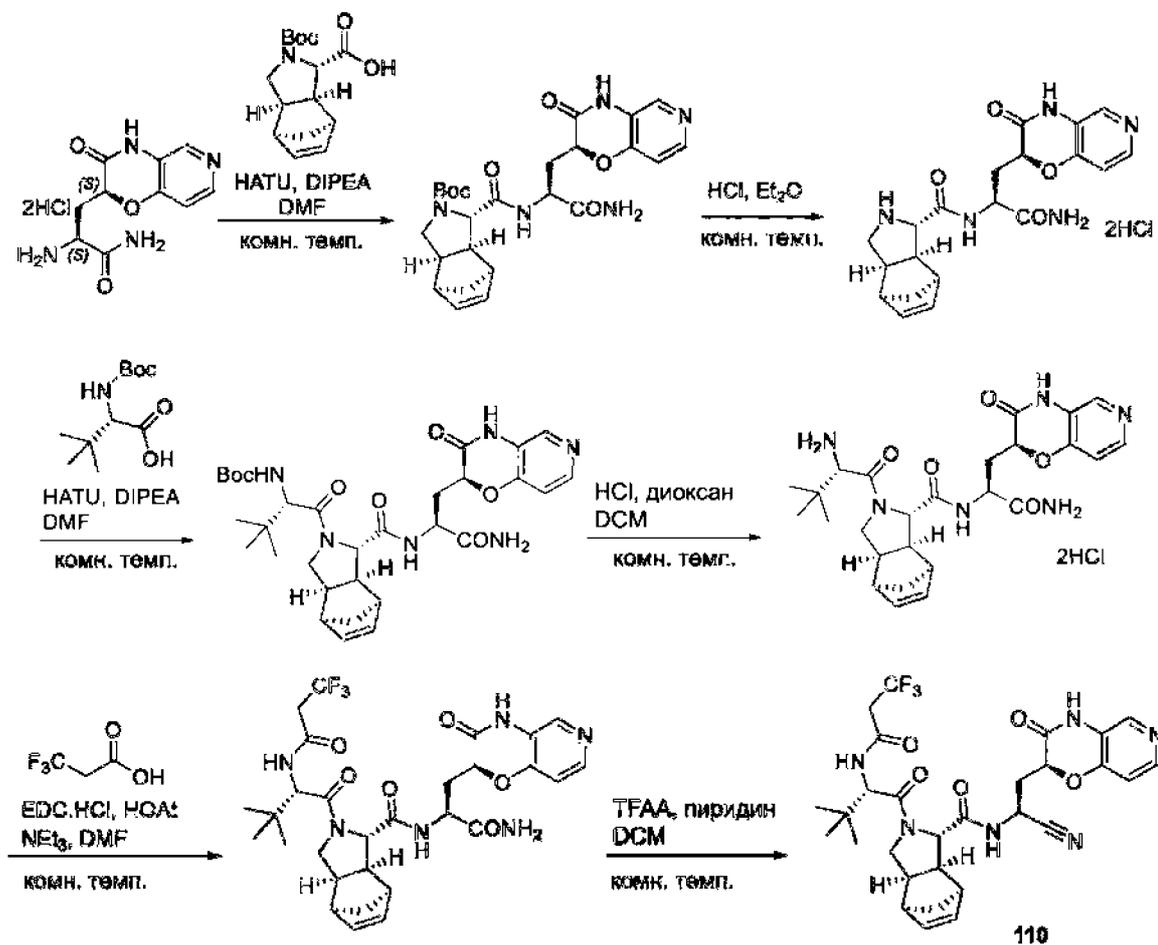
[0765] Раствор трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (200 мг, 0,595 ммоль, 1,0 экв.) в 2 М HCl в Et₂O (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропенамида дигидрохлорида (150 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

[0766] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,386 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-2-амино-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропанамида дигидрохлорид (104 мг, 0,364 ммоль, 0,9 экв.), EDC•HCl (147 мг, 0,772 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (52 мг, 0,386 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,16 мл, 1,16 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и

экстрагировали ЕА (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием градиента ACN (от 20 до 40%) в 0,01% TFA в воде с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (150 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

[0767] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (150 мг, 0,247 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл) добавляли пиридин (0,05 мл, 0,742 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,06 мл, 0,495 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ЕА (2 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка KROMOSIL-C18, 25 × 250 мм, 7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 22 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (70 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,50–9,10 (м, 3H), 8,09 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 6,87–6,93 (м, 1H), 5,97–6,20 (м, 2H), 4,90–5,08 (м, 1H), 4,70–4,82 (м, 1H), 4,43–4,48 (м, 1H), 3,99–4,16 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,37–3,47 (м, 1H), 3,01–3,22 (м, 1H), 2,88–2,96 (м, 2H), 2,73–2,85 (м, 1H), 2,50–2,57 (м, 1H), 2,32–2,40 (м, 1H), 1,37–1,44 (м, 2H), 0,82–0,91 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 589 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 110
Соединение 110



[0768] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,537 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-2-амино-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропанамида дигидрохлорид (152 мг, 0,645 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (0,22 мл, 1,34 ммоль, 2,5 экв.) и HATU (306 мг, 0,805 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением трет-бутил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-

дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилата (150 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.

[0769] Раствор трет-бутил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилата (150 мг, 0,301 ммоль, 1,0 экв.) в 2 M HCl в Et₂O (2,0 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с количественным получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида дигидрохлорида в виде белого твердого вещества.

[0770] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида дигидрохлорида (150 мг, 0,393 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановая кислота (109 мг, 0,471 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (0,17 мл, 0,982 ммоль, 2,5 экв.) и HATU (223 мг, 0,589 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (60 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

[0771] К раствору трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (60 мг, 0,098 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (0,6 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,09 мл, 0,393 ммоль, 4,0 экв.). Смесь

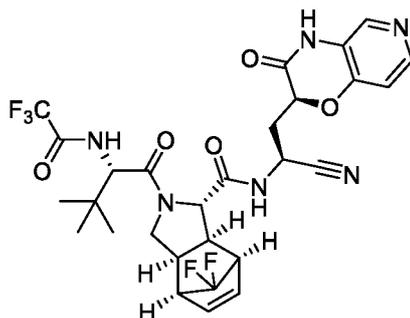
перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с количественным получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4] оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида дигидрохлорида в виде белого твердого вещества.

[0772] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида дигидрохлорида (60 мг, 0,110 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,6 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли 3,3,3-трифторпропановую кислоту (21 мг, 0,165 ммоль, 1,5 экв.), EDC•HCl (42 мг, 0,220 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (15 мг, 0,110 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,04 мл, 0,330 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(3,3,3-трифторпропанамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (30 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

[0773] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(3,3,3-трифторпропанамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (30 мг, 0,048 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (0,3 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли пиридин (0,008 мл, 0,105 ммоль, 2,2 экв.) и TFAA (0,007 мл, 0,052 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка X-SELECT-C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока:

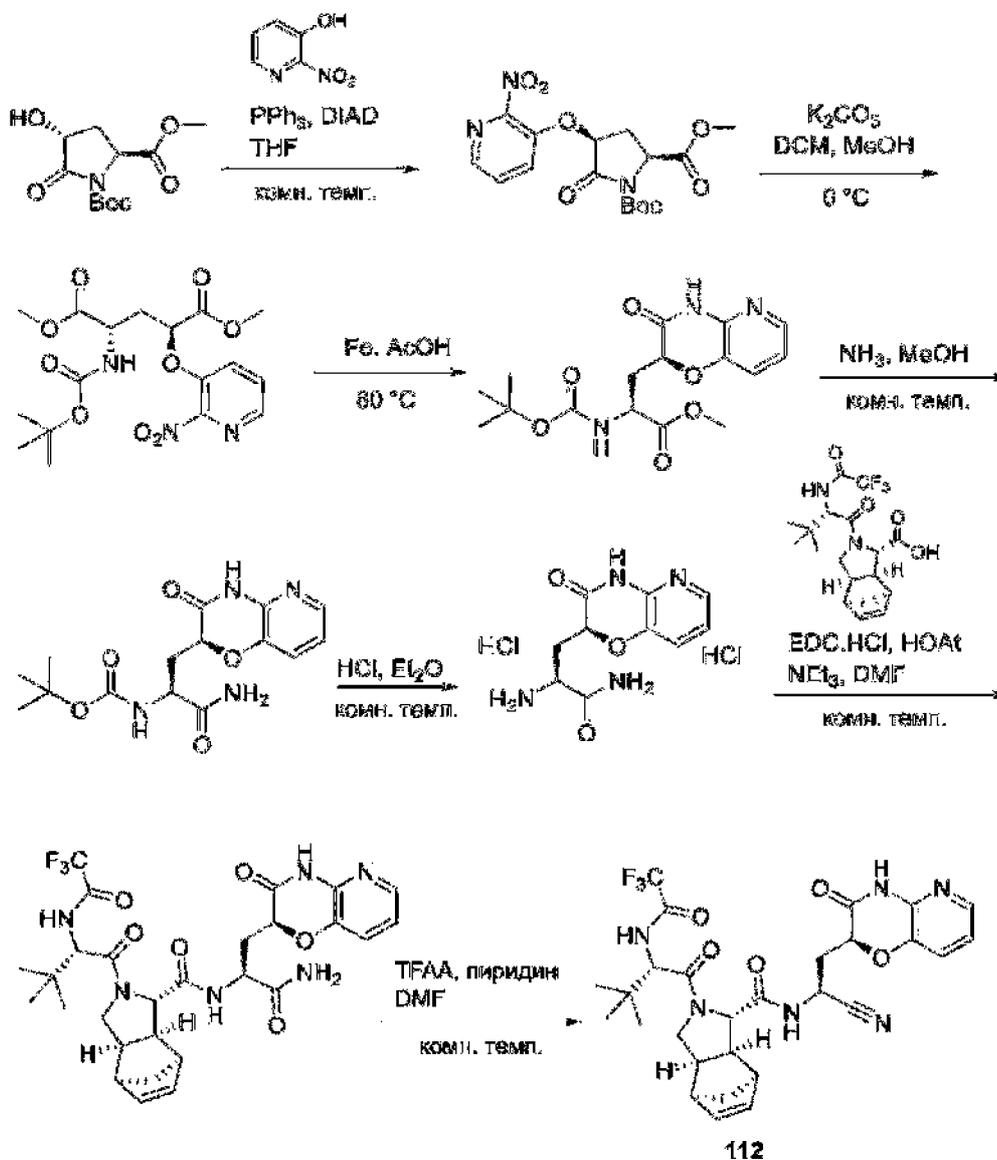
17 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(3,3,3-трифторпропанамидо)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (15 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 10,67–10,77 (уш. с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,14–8,07 (м, 2H), 7,79–8,00 (м, 1H), 6,86–6,97 (м, 1H), 5,93–6,21 (м, 2H), 4,96–5,12 (м, 1H), 4,73–4,99 (м, 1H), 4,19–4,47 (м, 1H), 3,96–4,16 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,16–3,38 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 2,89–2,98 (м, 2H), 2,78 (м, 1H), 2,52–2,60 (м, 1H), 2,33–2,41 (м, 1H), 1,37–1,46 (м, 2H), 0,73–0,90 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 603 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 111
Соединение 111



[0774] Соединение 111 получали аналогично описанному для соединения 82 с использованием (S)-2-амино-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-2-ил)пропанамида дигидрохлорида вместо (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида. ¹H ЯМР (500 МГц, 364К, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (уш. с, 1H), 8,58–8,86 (м, 2H), 8,03–8,15 (м, 2H), 6,82–7,05 (м, 1H), 6,04–6,37 (м, 2H), 4,87–5,09 (м, 1H), 4,67–4,89 (м, 1H), 4,28–4,53 (м, 1H), 4,11–4,26 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,42–3,64 (м, 1H), 3,22–3,41 (м, 1H), 3,09–3,21 (м, 2H), 2,88–2,96 (м, 1H), 2,42–2,59 (м, 1H), 2,32–2,43 (м, 1H), 0,76–1,01 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 625 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 112
Соединение 112



[0775] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4R)-4-гидрокси-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,2 г, 4,63 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл), охлажденному при 0°C , добавляли 2-нитропиридин-3-ол (648 мг, 4,63 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфин (1,8 г, 6,95 ммоль, 1,5 экв.) и DIAD (1,36 мл, 6,95 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 60 до 100%) в PE с получением 1-(трет-бутил) 2-метил

(2S,4S)-4-((2-нитропиридин-3-ил)окси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (1 г, 56%) в виде желтого масла.

[0776] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-((2-нитропиридин-3-ил)окси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (950 мг, 2,49 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и DCM (10 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли K₂CO₃ (34 мг, 0,249 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Добавляли воду (20 мл), и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с использованием DCM (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением диметил (2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((2-нитропиридин-3-ил)окси)пентандиоата (900 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.

[0777] К раствору диметил (2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-((2-нитропиридин-3-ил)окси)пентандиоата (850 мг, 2,06 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли Fe (576 мг, 10,3 ммоль, 5,0 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток собирали в насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EA (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)пропаноата (550 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

[0778] Раствор метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)пропаноата (500 мг, 1,42 ммоль, 1,0 экв.) в 7 M NH₃ в MeOH (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч в герметизированной пробирке. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire-C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 55% В в течение 8 мин) с получением трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (300 мг, 63%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,25 (с, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,06–7,25 (д, 2H), 7,00 (м, 2H), 4,55 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 2,05–2,10 (м, 2H), 1,37 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

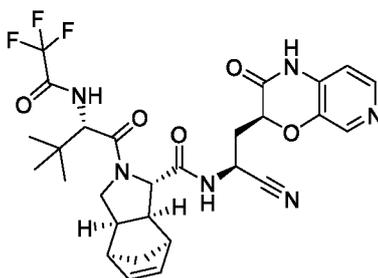
[0779] Раствор трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (250 мг, 0,744 ммоль, 1,0 экв.) в 2 М HCl в Et_2O (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)пропенамида дигидрохлорида (150 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

[0780] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (120 мг, 0,309 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,2 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-2-амино-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)пропанамида дигидрохлорид (87,5 мг, 0,371 ммоль, 1,2 экв.), EDC•HCl (141 мг, 0,741 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (42 мг, 0,309 ммоль, 1,0 экв.) и NEt_3 (0,17 мл, 1,236 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2×10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2×5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 с использованием градиента ACN (от 20 до 40%) в 0,01% FA в воде с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (140 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

[0781] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетамидо)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (140 мг, 0,231 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,4 мл) добавляли пиридин (0,06 мл, 0,693 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,1 мл, 0,462 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2×5 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2×5 мл),

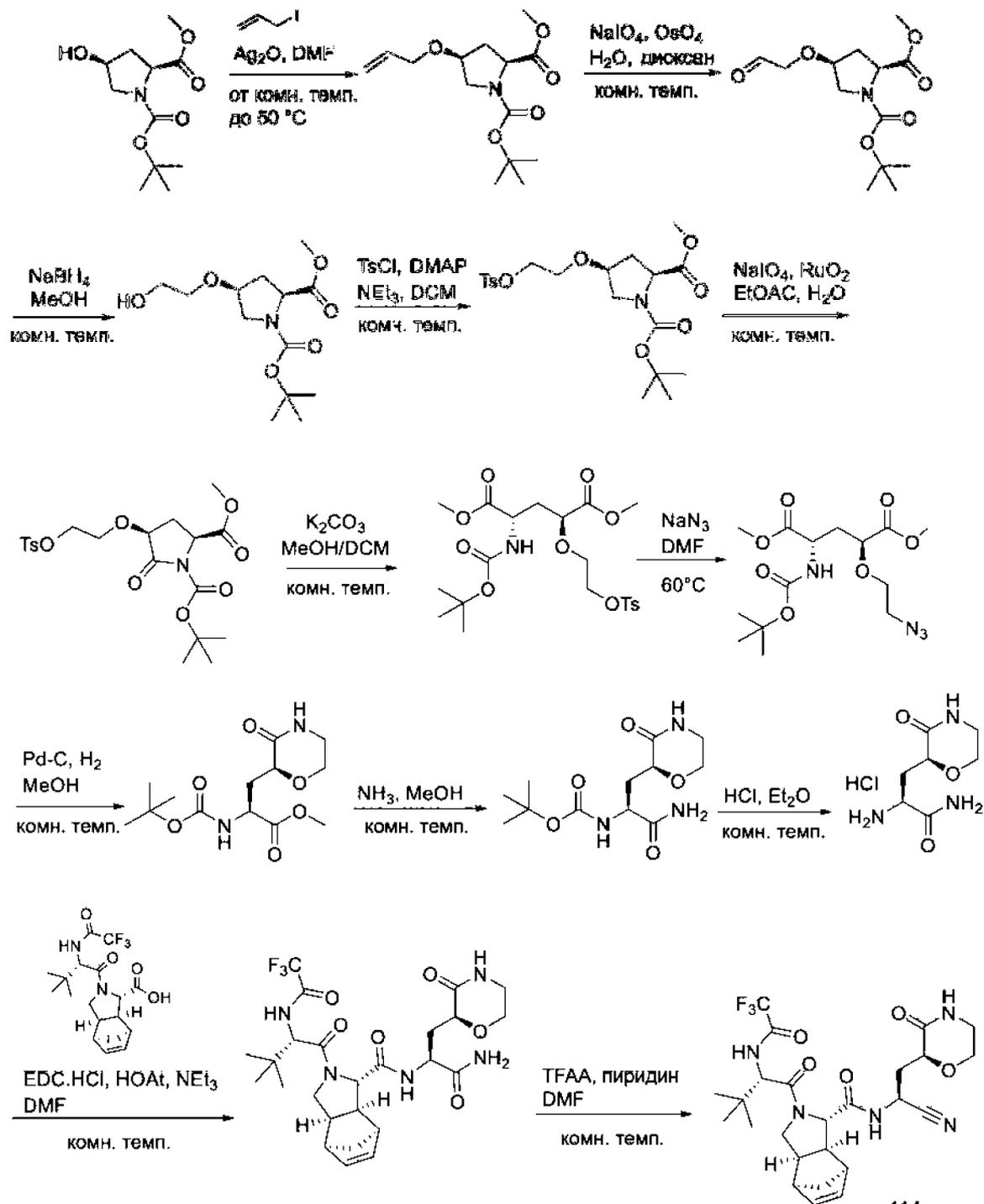
сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка X-SELECT-C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 10% В до 70% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-2-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (45 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,0 (уш. с, 1H), 8,57–8,80 (м, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,22–7,32 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 5,96–6,20 (м, 2H), 4,76–5,11 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 3,98–4,18 (м, 1H), 3,65 (т, 1H), 3,37–3,47 (м, 1H), 3,02–3,23 (м, 1H), 2,80–2,96 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,49–2,56 (м, 1H), 2,28–2,36 (м, 1H), 1,37–1,48 (м, 2H), 0,77–0,90 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 113
Соединение 113



[0782] Соединение 113 получали аналогично описанному для соединения 112 с использованием 4-нитропиридин-3-ола вместо 2-нитропиридин-3-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,95 (уш. с, 1H), 8,63–8,82 (м, 2H), 8,06–8,25 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 5,95–6,21 (м, 2H), 4,87–5,13 (м, 1H), 4,65–4,85 (м, 1H), 4,39–4,52 (м, 1H), 3,97–4,20 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,36–3,50 (м, 1H), 3,02–3,23 (м, 1H), 2,81–2,96 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,44–2,60 (м, 1H), 2,23–2,41 (м, 1H), 1,36–1,47 (м, 2H), 0,76–0,93 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 114
Соединение 114



[0783] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,0 г, 8,16 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли Ag_2O (5,6 г, 24,5

ммоль, 3,0 экв.) и аллилйодид (2,24 мл, 24,5 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч и нагревали при 50 °С в течение 5 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЕА (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (3 × 50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 10 до 15%) в РЕ с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(аллилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,1 г, 91%) в виде бесцветного масла.

[0784] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(аллилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,1 г, 7,39 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли 2,5% OsO₄ в трет-BuOH (0,2 мл) и раствор NaIO₄ (3,16 г, 14,8 ммоль, 2,0 экв.) в воде (20 мл) в течение 10 мин. Смесь энергично перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЕА (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента ЕА (от 40 до 50%) в РЕ с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-оксоэтокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,25 г, 60%) в виде бесцветного масла.

[0785] К раствору (1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-оксоэтокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,2 г, 4,21 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (12 мл), охлажденному при 0 °С, порциями добавляли NaBH₄ (160 мг, 4,21 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 5 до 10%) в DCM с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-гидроксиэтокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,1 г, 91%) в виде бесцветного масла.

[0786] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-гидроксиэтокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,1 г, 3,80 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (22 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли NEt₃ (1,6 мл, 11,4 ммоль, 3,0 экв.), DMAP (46

мг, 0,376 ммоль, 0,1 экв.) и TsCl (1,45 г, 7,61 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь промывали ледяной водой (10 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с использованием DCM (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 40 до 45%) в PE с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-(тозилокси)этокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,4 г, 83%) в виде бесцветного масла.

[0787] К раствору NaIO₄ (10,1 г, 47,4 ммоль, 15,0 экв.) в воде (20 мл) добавляли RuO₂•H₂O (84 мг, 0,632 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Добавляли раствор 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(2-(тозилокси)этокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,4 г, 3,16 ммоль, 1,0 экв.) в EA (20 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (20 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EA (2 × 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 40 до 45%) в PE с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-5-оксо-4-(2-(тозилокси)этокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (770 мг, 55%) в виде бесцветного масла.

[0788] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-5-оксо-4-(2-(тозилокси)этокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (550 мг, 1,20 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,75 мл) и DCM (2,75 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли K₂CO₃ (33 мг, 0,239 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с использованием DCM (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением диметил (2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(2-(тозилокси)этокси)пентандиоата (570 мг) в виде масла.

[0789] К раствору диметил (2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(2-(тозилокси)этокси)пентандиоата (570 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaN₃ (151 мг, 2,33 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали при 60 °C в течение 2 ч. После

охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 25 до 30%) в PE с получением диметил (2S,4S)-2-(2-азидоэтокси)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоата (360 мг, 85%) в виде бесцветного масла.

[0790] К раствору диметил (2S,4S)-2-(2-азидоэтокси)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоата (360 мг, 0,999 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (70 мг, 50% влажн.). Смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере H₂ в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит. Твердое вещество промывали DCM (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 2 до 5%) в DCM с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропаноата (225 мг, 74%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,05 (уш. с, 1H), 5,37 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,17 (дд, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,74 (м, 4H), 3,61 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 2,36–2,42 (м, 1H), 2,21–2,26 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 303 [M+H]⁺.

[0791] Раствор метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропаноата (225 мг, 0,733 ммоль, 1,0 экв.) в 7 М NH₃ в метаноле (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч в герметизированной пробирке. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (200 мг, 93%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

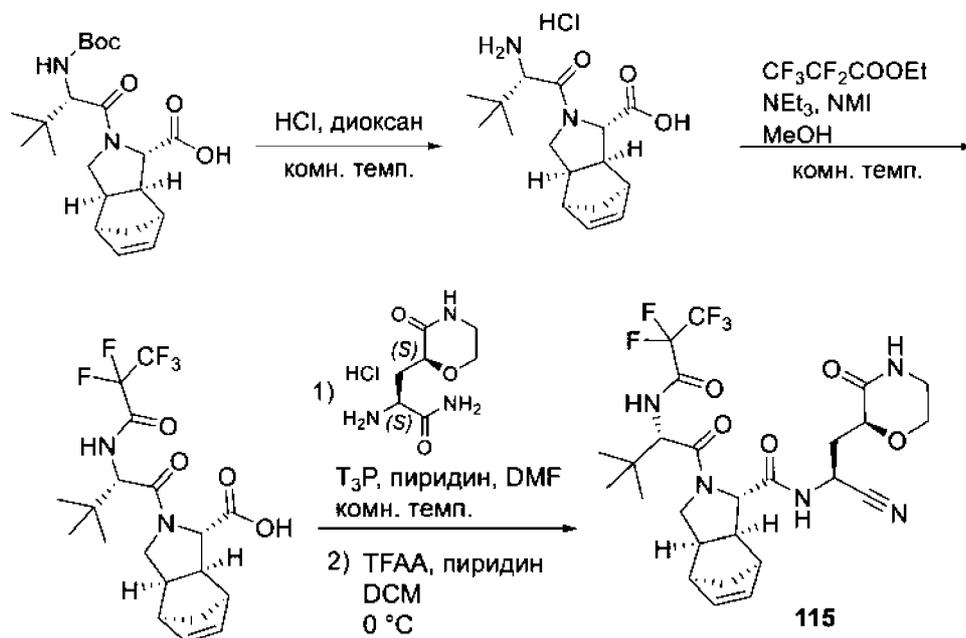
[0792] Раствор трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (100 мг, 0,595 ммоль, 1,0 экв.) в 2 М HCl в Et₂O (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропанамида гидрохлорида (62 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

[0793] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (130 мг, 0,335 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,3 мл), охлажденному при

0 °С, добавляли (S)-2-амино-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропанамида гидрохлорид (64 мг, 0,335 ммоль, 1,0 экв.), EDC•HCl (130 мг, 0,678 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (44 мг, 0,335 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,22 мл, 1,67 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 5 до 6%) в DCM с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (120 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.

[0794] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (100 мг, 0,179 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли пиридин (0,04 мл, 0,537 ммоль, 3,0 экв.) и TFAA (0,028 мл, 0,359 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка SUNFIRE-C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 18 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (65 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, 364К, DMSO-*d*₆) δ 8,09–8,80 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 5,94–6,22 (м, 2H), 4,86 (м, 1H), 4,44–4,74 (м, 1H), 4,01–4,24 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,57–3,77 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,12–3,24 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,80–2,95 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,07–2,21 (м, 1H), 1,36–1,46 (м, 2H), 0,88–0,97 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 540 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 115
Соединение 115



[0795] Смесь (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (770 мг, 1,96 ммоль, 1,0 экв.) в 4 н. HCl в диоксане (4 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с количественным получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты гидрохлорида в виде твердого вещества почти белого цвета.

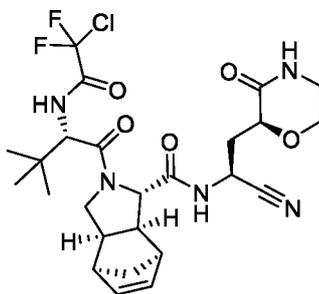
[0796] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты гидрохлорида (100 мг, 0,304 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл), охлажденному при 0 °C, добавляли этил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноат (292 мг, 1,52 ммоль, 5,0 экв.), NEt₃ (0,21 мл, 1,52 ммоль, 5,0 экв.) и 1-метилимидазол (0,05 мл, 1,03 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. После охлаждения до 0 °C смесь подкисляли добавлением 1 н. HCl до pH = 2, разбавляли водой (0,5 мл) и выдерживали при 0 °C в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали холодной водой и сушили при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-

пентафторпропанамидо)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (60 мг, 45%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0797] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0,228 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,0 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли (S)-2-амино-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропанамида гидрохлорид (66 мг, 0,297 ммоль, 1,3 экв.), пиридин (0,18 мл, 2,28 ммоль, 10,0 экв.) и 50% ТЗР в ЕА (0,54 мл, 0,912 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 7 ч. Добавляли холодную воду (5 мл), и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ЕА (4 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором и насыщ. раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и охлаждали до 0 °С. После добавления пиридина (0,035 мл, 0,435 ммоль, 2,2 экв.) и TFAA (0,030 мл, 0,217 ммоль, 1,1 экв.), смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Добавляли воду (3 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ЕА (5 × 5 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (2 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка SUNFIRE-C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 55% В в течение 9 мин) с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-циано-2-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)этил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3

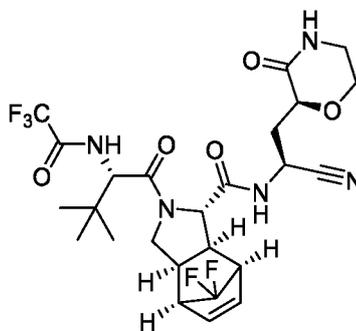
пентафторпропанамидо)бутаноил)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (40 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,38–8,68 (м, 2H), 7,72 (уш. с, 1H), 5,92–6,22 (м, 2H), 4,63–4,91 (м, 1H), 4,55 (с, 1H), 3,99–4,21 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,58–3,76 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,29–3,40 (м, 1H), 3,11–3,24 (м, 1H), 3,00–3,10 (м, 1H), 2,81–2,96 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,31–2,42 (м, 1H), 2,08–2,23 (м, 1H), 1,36–1,46 (м, 2H), 0,87–1,02 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 590 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 116
Соединение 116



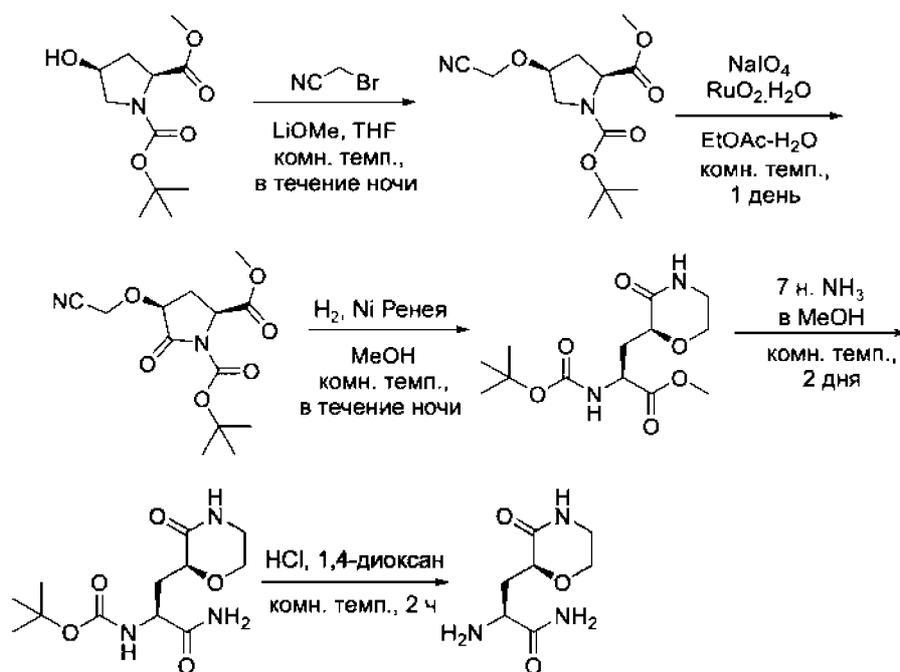
[0798] Соединение 116 получали аналогично описанному для соединения 115 с использованием метил 2-хлор-2,2-дифторацетата вместо этил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноата. ^1H ЯМР (500 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,19–8,71 (м, 2H), 7,61–7,85 (уш. с, 1H), 5,92–6,23 (м, 2H), 4,65–4,94 (м, 1H), 4,37–4,61 (м, 1H), 3,97–4,24 (м, 2H), 3,87 (м, 1H), 3,57–3,74 (м, 2H), 3,41–3,56 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,12–3,24 (м, 1H), 3,00–3,10 (м, 1H), 2,65–2,95 (м, 3H), 2,38 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,30–1,48 (м, 2H), 0,77–1,09 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

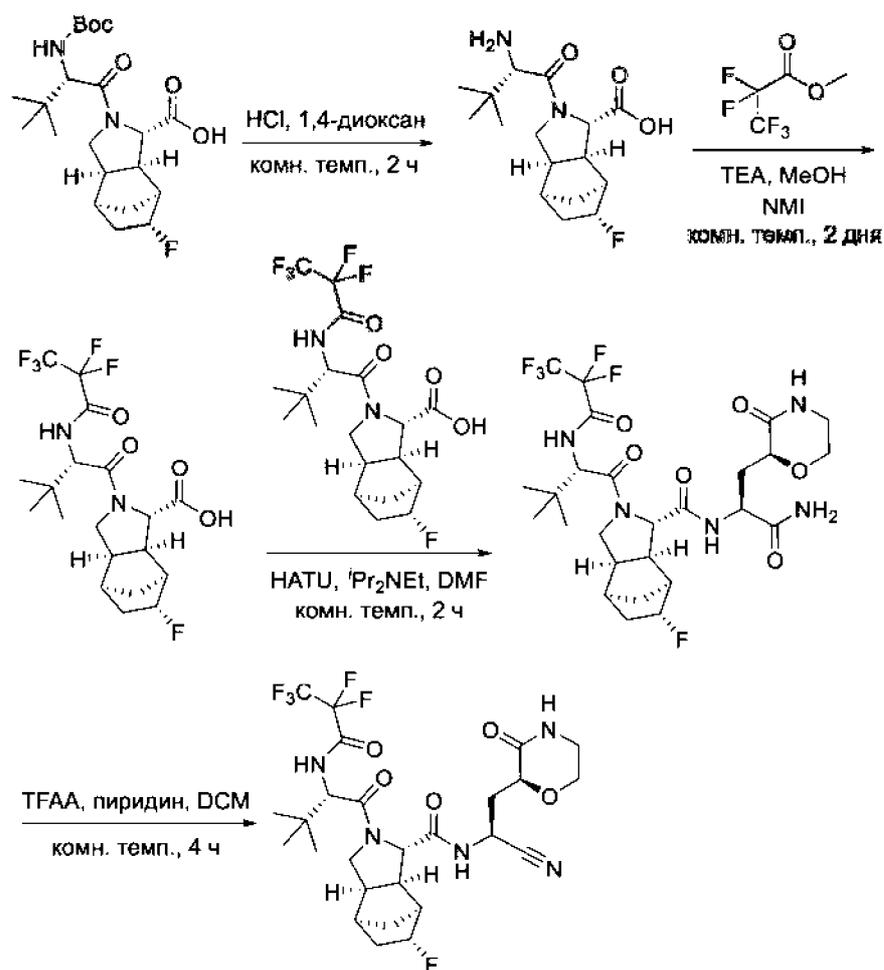
ПРИМЕР 117
Соединение 117



[0799] Соединение 117 получали аналогично описанному для соединения 82 с использованием (S)-2-амино-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропанамида гидрохлорида вместо (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида. ^1H ЯМР (500 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,22–8,82 (м, 2H), 7,72 (уш. с, 1H), 6,07–6,33 (м, 2H), 4,66–4,91 (м, 1H), 4,32–4,52 (м, 1H), 4,13–4,25 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,57–3,77 (м, 3H), 3,39–3,51 (м, 2H), 3,08–3,31 (м, 3H), 2,86–2,94 (м, 1H), 2,33–2,46 (м, 1H), 2,09–2,22 (м, 1H), 0,86–1,01 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 118
Соединение 118





[0800] К смеси 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 40,8 ммоль, 1,0 экв.) в сухом THF (100 мл) добавляли бромацетонитрил (17,0 г, 143 ммоль, 3,5 экв.) и метанолат лития (5,29 г, 143 ммоль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию отслеживали посредством ЖХ/МС, часть 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (< 15% (PDA)) оставалась. Добавляли еще одну партию лития метанолат (2,26 г, 61,2 ммоль, 1,5 экв.) и бромацетонитрила (7,28 г, 61,2 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию гасили ледяной водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 400 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (50%–75%) с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(цианометокси)пирролидин-1,2-

дикарбоксилата (6,0 г, 52%) в виде светло-желтого масла (при хранении превращалось в твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,17–4,53 (м, 4H), 3,46–3,83 (м, 5H), 2,24–2,51 (м, 2H), 1,31–1,55 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 185 $[\text{M-Вос+H}]^+$.

[0801] К перемешиваемому раствору перйодата натрия (13,4 г, 63,3 ммоль, 3,0 экв.) в воде (15 мл) при комн. темп. добавляли рутения (IV) оксида гидрат (1,43 г, 9,50 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(цианометокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (6,0 г, 21,1 ммоль, 1,0 экв.) в ЕА (60 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 дня при комн. темп. Смесь фильтровали и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : PE (70%) с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(цианометокси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 79%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,73–4,86 (м, 1H), 4,50–4,62 (м, 2H), 4,18–4,28 (м, 1H), 3,77–3,86 (м, 3H), 2,64–2,81 (м, 1H), 2,07–2,14 (м, 1H), 1,46–1,55 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 199 $[\text{M-Вос+H}]^+$.

[0802] К смеси 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(цианометокси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 16,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли Ni Ренея (2,0 г) при комн. темп. в водороде. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Супернатант переносили и остаток Ni Ренея промывали DCM (5x). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (6%) с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропаноата (3,5 г, 70%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 203 $[\text{M-Вос+H}]^+$

[0803] Смесь метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропаноата (3,5 г, 11,6 ммоль, 1,0 экв.) в аммиаке (100 мл, 7 M в MeOH) перемешивали 2 дня при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали силикагелевой колоночной хроматографией со смесью метанол : дихлорметан (15 : 85)

с получением трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (2,1 г, 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 288 [M+H]⁺

[0804] Смесь трет-бутил ((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (100 мг, 0,348 ммоль, 1,0 экв.) и хлороводорода (5 мл, 4 М в 1,4-диоксане) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропанамида (70 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 188 [M+H]⁺.

[0805] Смесь (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (400 мг, 0,970 ммоль, 1,0 экв.) и хлороводорода (10 мл, 4 М в 1,4-диоксане) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (303 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 313 [M+H]⁺.

[0806] К смеси (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (303 мг, 0,970 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли триэтиламин (490 мг, 4,85 ммоль, 5,0 экв.), N-метилимидазол (159 мг, 1,94 ммоль, 2,0 экв.) и метил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноат (863 мг, 4,850 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (350 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 459 [M+H]⁺.

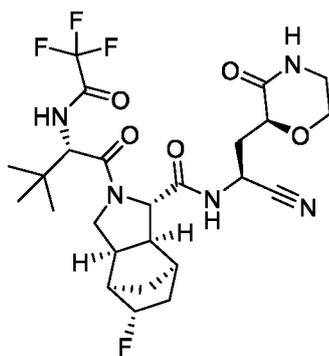
[0807] К смеси (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,327 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл)

добавляли *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (149 мг, 0,392 ммоль, 1,2 экв.) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (254 мг, 1,96 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (*S*)-2-амино-3-((*S*)-3-оксоморфолин-2-ил)пропанамид (61,2 мг, 0,327 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1*S*,3*aR*,4*S*,6*R*,7*S*,7*aR*)-*N*-((*S*)-1-амино-1-оксо-3-((*S*)-3-оксоморфолин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-6-фтороктагидро-1*H*-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (100 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 628 [M+H]⁺.

[0808] К смеси (1*S*,3*aR*,4*S*,6*R*,7*S*,7*aR*)-*N*-((*S*)-1-амино-1-оксо-3-((*S*)-3-оксоморфолин-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил)-6-фтороктагидро-1*H*-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (100 мг, 0,159 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (50,4 мг, 0,636 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (56,9 мг, 0,270 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 42% В до 72% В в течение 7 мин, 72% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 6,3) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-*N*-[(1*S*)-1-циано-2-[(2*S*)-3-оксоморфолин-2-ил]этил]-4-[(2*S*)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил]-9-фтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3-карбоксамида (41,4 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,80–9,00 (м, 1H), 8,60–8,80 (м, 1H), 7,70–7,95 (м, 1H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,65–4,80 (м, 1H), 4,53–4,65 (м, 1H), 4,20–4,50 (м, 1H), 4,00–4,18 (м, 1H), 3,80–4,00 (м, 1H), 3,70–3,80 (м, 1H), 3,50–3,70 (м, 2H), 3,25–3,45 (м, 1H), 3,10–3,20 (м, 1H), 2,60–2,70

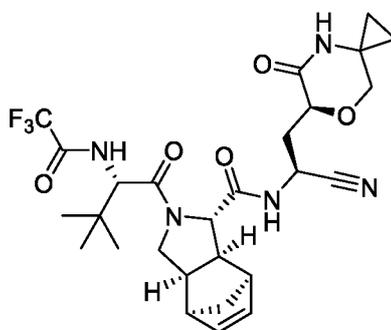
(м, 2H), 2,50–2,60 (м, 1H), 2,25–2,45 (м, 2H), 2,05–2,20 (м, 1H), 1,80–2,00 (м, 1H), 1,45–1,75 (м, 2H), 1,20–1,45 (м, 1H), 0,90–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 610 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 119
Соединение 119



[0809] Соединение 119 получали из (1S,3aS,4R,5S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетида)бутаноил)-5-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты аналогично описанному для соединения 118 из (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамида)бутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °С, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,50–9,20 (м, 2H), 7,70–7,90 (м, 1H), 4,55–4,95 (м, 3H), 4,30–4,50 (м, 1H), 4,00–4,15 (м, 1H), 3,80–4,00 (м, 2H), 3,50–3,70 (м, 2H), 3,25–3,40 (м, 1H), 3,10–3,20 (м, 1H), 2,55–2,90 (м, 1H), 2,40–2,53 (м, 1H), 2,25–2,40 (м, 3H), 2,05–2,23 (м, 1H), 1,55–1,80 (м, 2H), 1,30–1,55 (м, 2H), 0,85–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 560 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 120
Соединение 120



[0810] Соединение 120 получали аналогично описанному для соединения 114 с использованием метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-5-оксо-7-окса-4-азаспиро[2.5]октан-6-ил)пропаноата вместо метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-3-оксоморфолин-2-ил)пропаноата. ¹H ЯМР (500 МГц, 364К, DMSO-*d*₆) δ 8,14–8,74 (м, 2H), 7,75–7,95 (уш. с, 1H), 5,93–6,23 (м, 2H), 4,69–4,93 (м, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,02–4,26 (м, 2H), 3,71–3,91 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,35–3,57 (м, 2H), 3,00–3,24 (м, 1H), 2,79–2,94 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,37–2,50 (м, 1H), 2,10–2,27 (м, 1H), 1,32–1,48 (м, 2H), 0,86–1,03 (м, 9H), 0,57–0,81 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 566 [M+H]⁺.

[0811] Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-5-оксо-7-окса-4-азаспиро[2.5]октан-6-ил)пропаноат: К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 20,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли LiOMe (3,8 г, 102 ммоль, 5,0 экв.) и бромацетонитрил (7,11 мл, 102 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 40 до 50%) в PE с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(цианометокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,5 г, 26%) в виде коричневого масла.

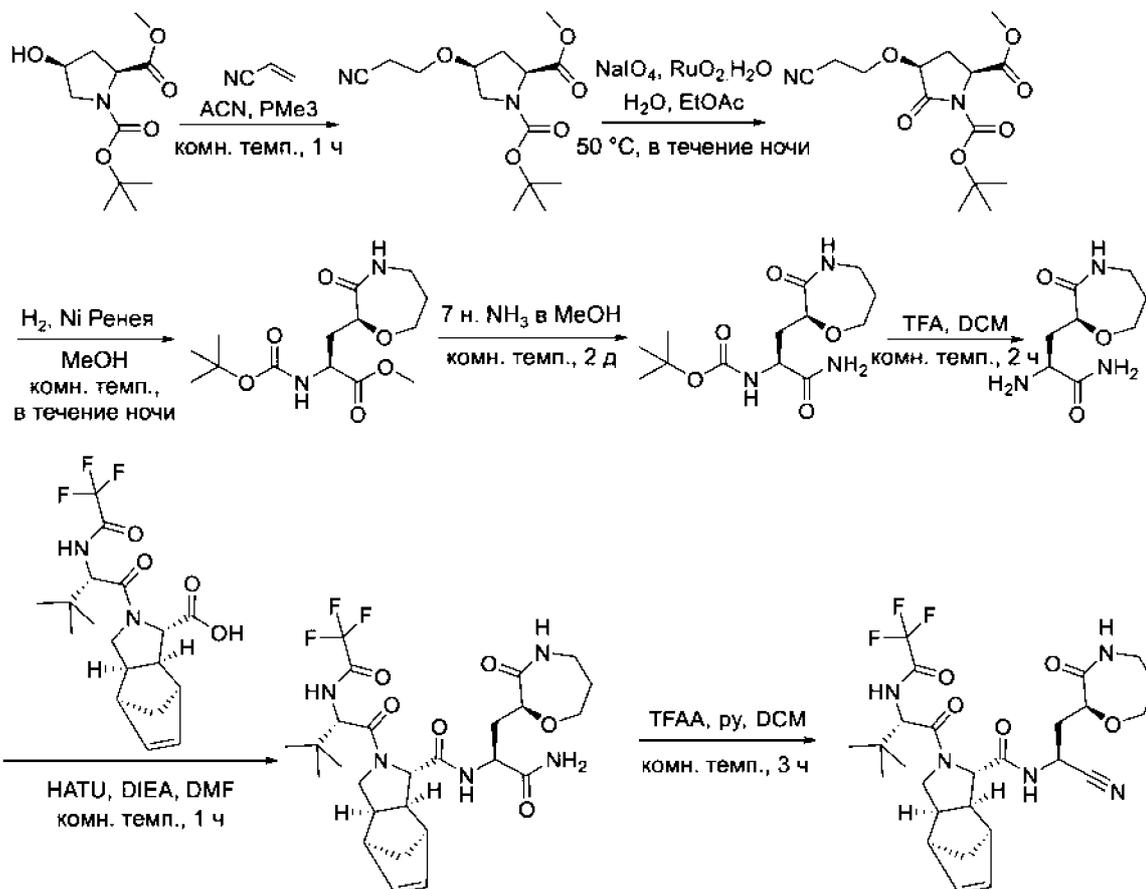
[0812] К раствору периодата натрия (1,6 г, 7,38 ммоль, 3,0 экв.) в воде (10 мл) добавляли RuO₂•H₂O (49 мг, 0,369 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. После добавления раствора 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(цианометокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (700 мг, 2,46 ммоль, 1,0 экв.) в EA (10 мл) смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EA (2 × 30 мл). Органические фазы объединяли и добавляли изо-PrOH (5 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли солевой раствор (10 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 45 до 50%) в PE с получением 1-(трет-

бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(цианометокси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (650 мг, 88%) в виде бесцветного масла.

[0813] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-(цианометокси)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (600 мг, 2,01 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) и метаноле (6 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли K₂CO₃ (56 мг, 0,402 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Добавляли ледяную воду (10 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (2 × 30 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 35 до 40%) в PE с получением диметил (2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(цианометокси)пентандиоата (550 мг, 82%) в виде бесцветного масла.

[0814] К раствору диметил (2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(цианометокси)пентандиоата (200 мг, 0,606 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл), охлажденному при -78 °С, добавляли Ti(OiPr)₄ (0,45 мл, 1,33 ммоль, 2,2 экв.) и 3 М раствор EtMgBr в Et₂O (1,61 мл, 4,84 ммоль, 8,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Добавляли BF₃•Et₂O (0,37 мл, 2,66 ммоль, 4,4 экв.). После 1 ч при комн. темп. смесь выливали в 28% NH₄OH (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 80 до 100%) в PE с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-5-оксо-7-окса-4-азаспиро[2.5]октан-6-ил)пропаноата (33 мг, 16%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,67 (уш. с, 1H), 5,41 (м, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (м, 1H), 2,33–2,41 (м, 1H), 2,27–2,31 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 0,79–0,89 (м, 3H), 0,71 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 329 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 121
Соединение 121



[0815] К перемешиваемой смеси 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,00 г, 20,3 ммоль, 1,0 экв.) и триметилфосфина (2,04 мл, 2,03 ммоль, 0,1 экв.) в ACN (20 мл) добавляли акрилонитрил (10,8 г, 203 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-(2-цианоэтоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (3,9 г, 60%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,24–4,40 (м, 1H), 4,10–4,23 (м, 1H), 3,60–3,70 (м, 3H), 3,50–3,59 (м, 3H), 2,20–2,30 (м, 1H), 2,63–2,70 (м, 2H), 2,25–2,48 (м, 1H), 2,00–2,10 (м, 1H), 1,25–1,48 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 199 [M-Вос +H]⁺.

[0816] К перемешиваемой смеси 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-(2-цианоэтоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,00 г, 23,4 ммоль, 1,0 экв.) в EA (50 мл)

добавляли периодат натрия (25,0 г, 116 ммоль, 4,98 экв.) и оксида рутения (IV) гидрат (1,56 г, 11,7 ммоль, 0,5 экв.) в воде (50 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С. Смесь разбавляли ЕА (500 мл) и затем фильтровали через слой целита. Органический слой промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с ЕА : РЕ (80%) с получением 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-(2-цианоэтоксид)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,4 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 213 [M-Вос+H]⁺.

[0817] Смесь 1-трет-бутил 2-метил (2S,4S)-4-(2-цианоэтоксид)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (4,40 г, 14,1 ммоль, 1,0 экв.) и никеля Ренея (2,30 г) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение ночи при комн. темп. в водороде. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (3 × 10 мл). Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (8 : 100) с получением метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]пропаноата (1,9 г, 40%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,60–7,85 (м, 1H), 7,10–7,31 (м, 1H), 3,90–4,25 (м, 3H), 3,60–3,70 (м, 3H), 3,40–3,59 (м, 1H), 3,10–3,30 (м, 2H), 1,75–1,95 (м, 2H), 1,60–1,70 (м, 2H), 1,30–1,48 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 482 [M+H]⁺.

[0818] Смесь метил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]пропаноата (1,90 г, 6,01 ммоль, 1,0 экв.) в NH₃ (г) (20,0 мл, 7 М в MeOH) перемешивали в течение 2 д при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]этил]карбамата (1,4 г, 73%, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,60–7,85 (м, 1H), 7,25–7,41 (м, 1H), 6,90–7,10 (м, 1H), 6,70–6,88 (м, 1H), 4,00–4,20 (м, 2H), 3,85–3,95 (м, 1H), 3,45–3,60 (м, 1H), 3,10–3,26 (м, 2H), 1,70–1,93 (м, 2H), 1,55–1,68 (м, 2H), 1,26–1,48 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 302 [M+H]⁺.

[0819] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]этил]карбамата (154 мг, 0,511 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при

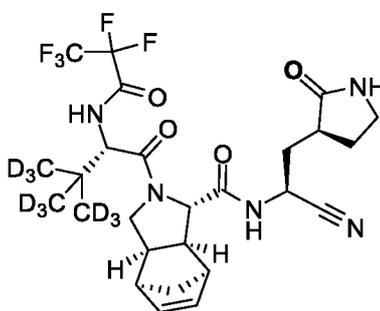
комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]пропанамида (103 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 202 [M+H]⁺.

[0820] К перемешиваемой смеси (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (386 мг, 0,994 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (491 мг, 1,29 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,02 г, 7,95 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °С добавляли трет-бутил N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]этил]карбамат (200 мг, 0,664 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамино}-3-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]пропанамида (220 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 572 [M+H]⁺.

[0821] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамино}-3-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]пропанамида (210 мг, 0,367 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (116 мг, 1,46 ммоль, 4,0 экв.) и трифторуксусный ангидрид (46,3 мг, 0,477 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 7 мин, 60% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(2S)-3-оксо-1,4-оксазепан-2-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил]-4-

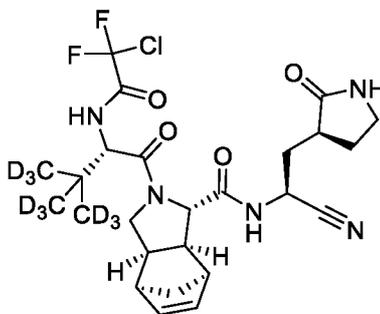
азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (115 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,70–9,00 (м, 1H), 8,20–8,69 (м, 1H), 7,40–7,70 (м, 1H), 5,85–6,25 (м, 2H), 4,80–5,00 (м, 1H), 4,40–4,65 (м, 1H), 3,95–4,10 (м, 2H), 3,80–3,94 (м, 1H), 3,50–3,79 (м, 2H), 3,38–3,49 (м, 1H), 2,80–3,37 (м, 5H), 2,68–2,79 (м, 1H), 2,10–2,30 (м, 1H), 1,80–2,09 (м, 1H), 1,50–1,79 (м, 2H), 1,30–1,49 (м, 2H), 0,85–1,00 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 554 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 122
Соединение 122



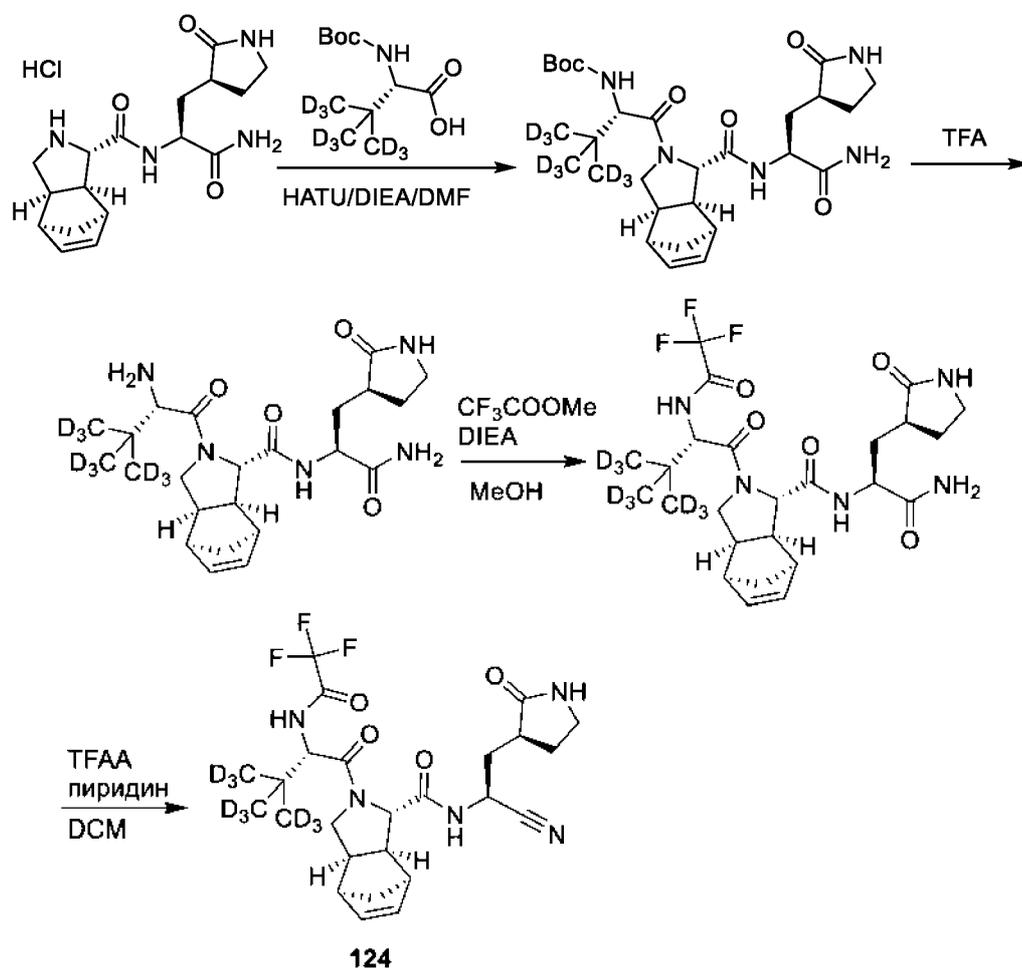
[0822] Соединение 122 получали аналогично описанному для соединения 124 с использованием CF₃CF₂CO₂Me вместо CF₃CO₂Me и дополнительным добавлением *N*-метилимидазола (2 экв.) в ту же реакционную смесь. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,38–9,29 (1H, м), 9,00–8,80 (1H, м), 7,77–7,65 (1H, м), 6,21–5,94 (2H, м), 4,99–4,88 (1H, м), 4,60–4,53 (1H, м), 4,20–3,93 (1H, м), 3,70–3,60 (1H, м), 3,50–3,40 (1H, м), 3,18–2,90 (5H, м), 2,72–2,62 (1H, м), 2,41–2,30 (1H, м), 2,21–2,00 (2H, м), 1,80–1,61 (2H, м), 1,42–1,34 (2H, м). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 1188 [«2M + Na»]⁺.

ПРИМЕР 123
Соединение 123



[0823] Соединение 123 получали аналогично описанному для соединения 124 с использованием $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ вместо $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Me}$ и дополнительным добавлением NMI (2 экв.) в ту же реакционную смесь. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,18–9,09 (1H, д), 8,99–8,90 (1H, м), 7,76–7,66 (1H, м), 6,21–5,97 (2H, м), 4,99–4,88 (1H, м), 4,68–4,45 (1H, д), 4,17–3,94 (1H, м), 3,71–3,61 (1H, t), 3,48–3,38 (1H, м), 3,18–2,90 (5H, м), 2,74–2,64 (1H, м), 2,42–2,30 (1H, м), 2,21–2,00 (2H, м), 1,80–1,62 (2H, м), 1,42–1,34 (2H, м). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 1119/1121 [«2M + Na»] $^+$.

ПРИМЕР 124
Соединение 124



[0824] (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид гидрохлорид (312 мг) и N-Вос-L-трет-лейцин- d_9 (203 мг) объединяли в реакторе в Ar.

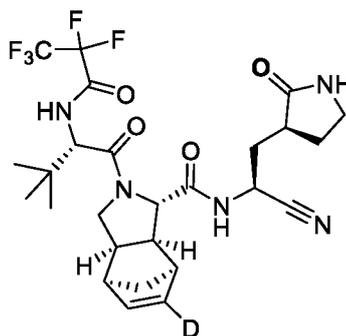
Добавляли диизопропилэтиламин (0,6 мл) и затем безводный DMF (15 мл). Смесь охлаждали до -30 °С и затем добавляли HATU (386 мг). Смеси давали нагреться до 0 °С в течение 1 ч и температуру поддерживали еще в течение 45 мин. Добавляли раствор лимонной кислоты (914 мг в 4 мл воды). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Экстракты объединяли и затем фильтровали через сульфат натрия. Смесь концентрировали и затем подвергали окончательной обработке водяной баней 50 °С на ротационном испарителе с получением желтого масла (1,05 г). Смесь растворяли в дихлорметане (10 мл) и затем наносили на нормально-фазовый силикагелевый картридж 50 г. Применяли линейный градиент от 0 до 15% метанол в дихлорметане и использовали ТСХ в комбинации с нингидриновым красителем и нагреванием для обнаружения фракций продукта, которые затем концентрировали с получением трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-бис(метил-d3)-1-оксобутан-2-ил-4,4,4-d3)карбамата (363 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 555 [M+H]⁺.

[0825] Трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-бис(метил-d3)-1-оксобутан-2-ил-4,4,4-d3)карбамат (155 мг) смешивали с трифторуксусной кислотой (10 мл/г исходного материала). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем концентрировали. Добавляли DIEA (10 экв.), затем метанол (20 мл/г исходного материала) и CF₃COOMe (5 экв.). Смесь закупоривали и перемешивали до завершения реакции по данным ЖХ/МС. Смесь концентрировали, разбавляли дихлорметаном, промывали водн. раствором лимонной кислоты, фильтровали через сульфат натрия и очищали нормально-фазовой силикагелевой хроматографией с использованием линейного градиента от 0 до 15% метанол-дихлорметан с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-бис(метил-d3)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил-4,4,4-d3)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (137 мг).

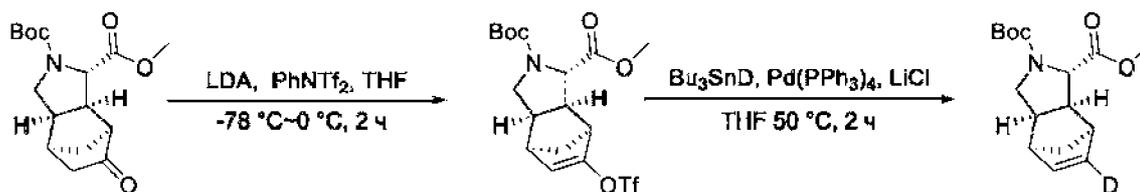
[0826] (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-3,3-бис(метил-d3)-2-(2,2,2-трифторацетиламино)бутаноил-4,4,4-

d3)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (137 мг) смешивали с пиридином (5,0 экв.) и дихлорметаном (20 мл/г), а затем охлаждали на ледяной бане. Для завершения реакции последовательно добавляли порции TFAA (1 экв.): после каждого добавления смесь перемешивали в течение 30 мин, сохраняя охлаждение. После завершения смесь перемешивали водой и затем экстрагировали дихлорметаном. Экстракты фильтровали через сульфат натрия, концентрировали, очищали обращенно-фазовой хроматографией и концентрировали с получением соединения 124 (47,2 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,45–9,37 (1H, д), 9,08–8,91 (1H, м), 7,77–7,67 (1H, м), 6,20–5,99 (2H, м), 5,00–4,88 (1H, м), 4,65–4,4,45 (1H, м), 4,20–3,93 (1H, м), 3,70–3,60 (1H, м), 3,50–3,40 (1H, м), 3,18–2,90 (5H, м), 2,72–2,62 (1H, м), 2,40–2,30 (1H, м), 2,20–2,00 (2H, м), 1,80–1,61 (2H, м), 1,45–1,36 (2H, м). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 1087 [«2M + Na»].

ПРИМЕР 125
Соединение 125



[0827] Соединение 125 получали аналогично описанному для соединения 76, начиная с 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата-6-d вместо 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,65–8,85 (м, 1H), 7,30–7,55 (м, 1H), 5,85–6,25 (м, 1H), 4,82–4,98 (м, 1H), 4,50–4,69 (м, 1H), 3,98–4,18 (м, 1H), 3,57–3,70 (м, 1H), 3,35–3,48 (м, 1H), 3,10–3,22 (м, 3H), 2,80–2,98 (м, 2H), 2,68–2,78 (м, 1H), 2,32–2,40 (м, 1H), 2,02–2,18 (м, 2H), 1,63–1,88 (м, 2H), 1,32–1,45 (м, 2H), 0,80–1,05 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 575 [M+H] $^+$.

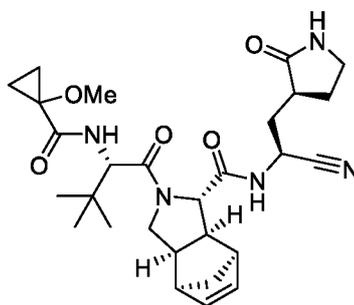


[0828] К перемешиваемой смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7S)-9-оксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,4-дикарбоксилата (600 мг, 1,93 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) добавляли диизопропиламид лития (1,94 мл, 3,87 ммоль, 2,0 экв.) по каплям при -78 °С в азоте. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и затем медленно добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (1,03 г, 2,90 ммоль, 1,5 экв.) при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с EA : PE (3 : 7) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% FA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7R)-9-(трифторметансульфонилокси)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (400 мг, 44%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 342 [M-Вос+H]⁺.

[0829] К смеси 4-трет-бутил 3-метил (1S,2R,3S,6R,7R)-9-(трифторметансульфонилокси)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,4-дикарбоксилата (180 мг, 0,408 ммоль, 1,0 экв.), хлорида лития (138 мг, 3,26 ммоль, 8,0 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)платины (0) (80,0 мг, 0,069 ммоль, 0,17 экв.) в THF (2 мл) добавляли трибутилстаннан-*d* (834 мг, 2,86 ммоль, 7,0 экв.) в азоте. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05%

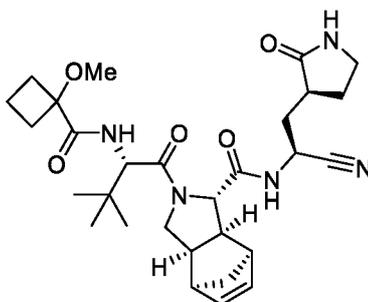
$\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, pH~13). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(трет-бутил) 1-метил (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата-6-*d* (60,0 мг, 44%) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 -*d*) δ 6,14–6,30 (м, 1H), 3,82–3,98 (м, 1H), 3,61–3,77 (м, 3H), 3,35–3,53 (м, 1H), 3,01–3,24 (м, 2H), 2,73–2,98 (м, 3H), 1,50–1,58 (м, 1H), 1,32–1,49 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 126
Соединение 126



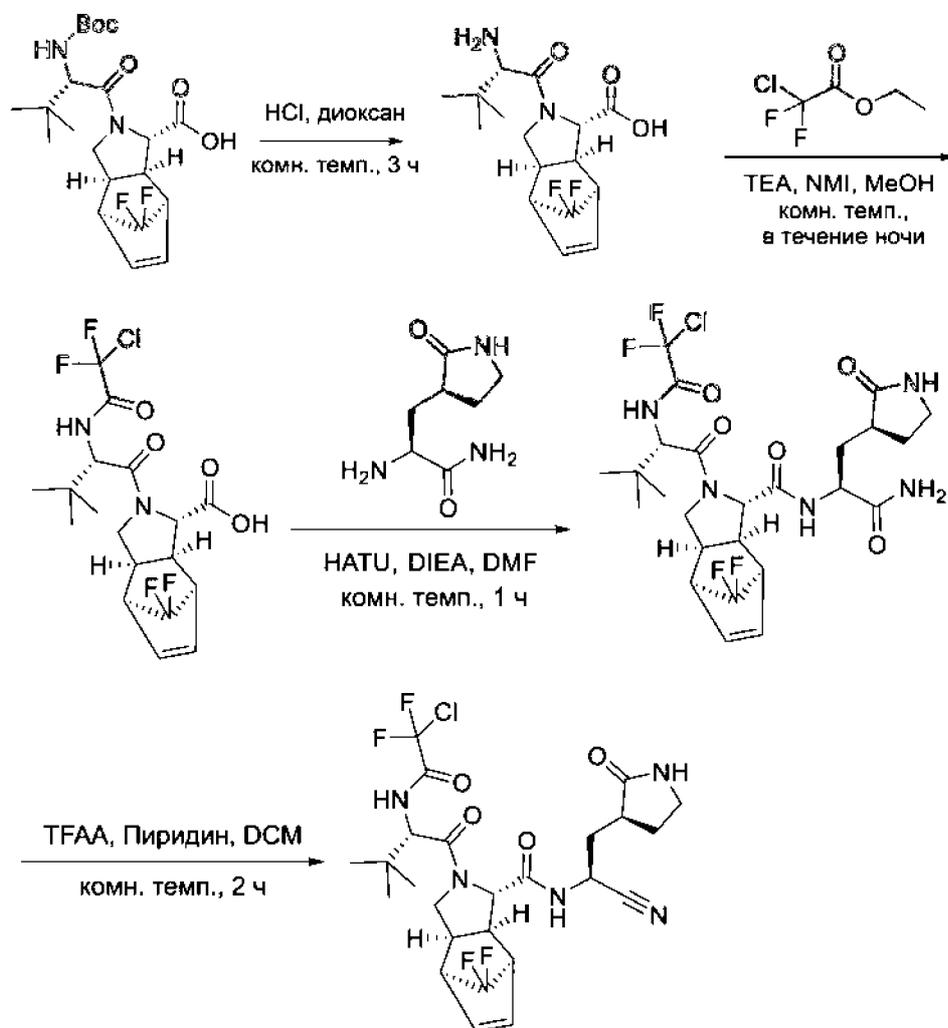
[0830] Соединение 126 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием 1-метоксициклопропан-1-карбоновой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ^1H ЯМР (500 МГц, 363K, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54–8,77 (м, 1H), 7,28–7,44 (м, 1H), 6,85–7,07 (м, 1H), 5,89–6,20 (м, 2H), 4,67–4,94 (м, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,01–4,12 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,38–3,51 (м, 1H), 3,21–3,31 (м, 3H), 3,06–3,21 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 2,87–2,95 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,21–2,40 (м, 1H), 2,11–2,20 (м, 2H), 1,66–1,88 (м, 2H), 1,35–1,46 (м, 2H), 0,97–1,12 (м, 4H), 0,86–0,95 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 127
Соединение 127



[0831] Соединение 127 получали аналогично описанному для соединения 72 с использованием 1-метоксициклобутан-1-карбоновой кислоты вместо 2,2-дифторуксусной кислоты. ^1H ЯМР (500 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,36–8,82 (м, 1H), 7,29–7,47 (м, 1H), 6,54–6,83 (м, 1H), 5,85–6,22 (м, 2H), 4,72–4,99 (м, 1H), 4,39–4,50 (м, 1H), 4,03–4,10 (м, 1H), 3,35–3,76 (м, 3H), 3,00–3,24 (м, 5H), 2,87–2,98 (м, 2H), 2,68–2,86 (м, 1H), 2,22–2,41 (м, 3H), 2,00–2,19 (м, 3H), 1,65–1,83 (м, 3H), 1,33–1,46 (м, 3H), 0,82–0,94 (д, 10H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 128
Соединение 128



[0832] К перемешиваемой смеси (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-

азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (400 мг, 0,934 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли соляную кислоту (10 мл, 4 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (306 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 329 [M+H]⁺.

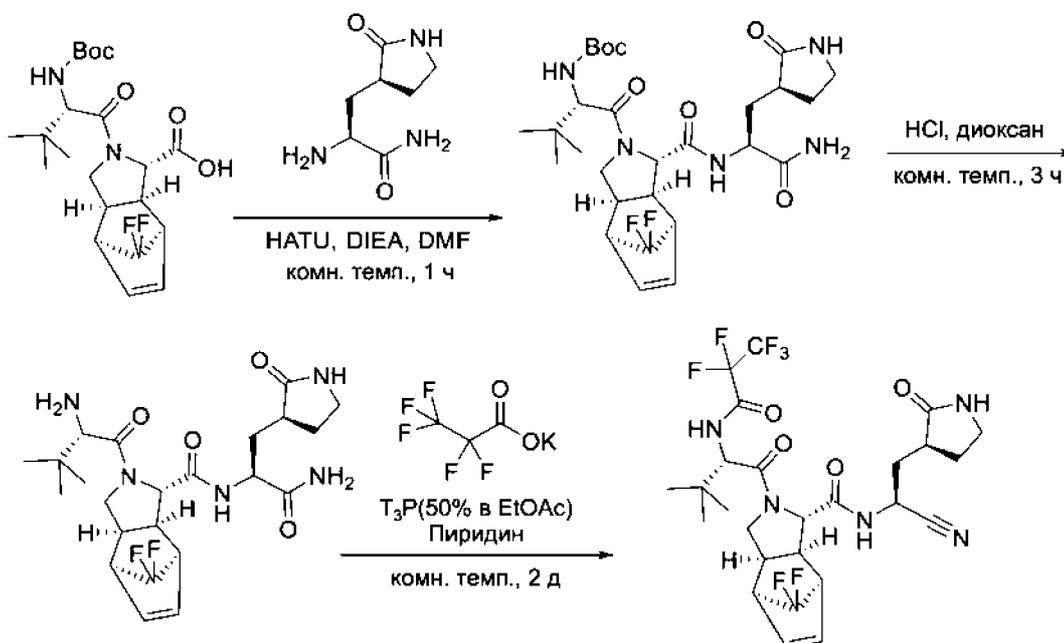
[0833] К перемешиваемой смеси (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (306 мг, 0,932 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли этил 2-хлор-2,2-дифторацетат (738 мг, 4,66 ммоль, 5,0 экв.), триэтиламин (471 мг, 4,66 ммоль, 5,0 экв.) и N-метилимидазол (153 мг, 1,86 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь доводили до pH = 6 соляной кислотой (2 М) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением с (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (350 мг, 80%, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,43–13,25 (м, 1H), 8,96–9,31 (м, 1H), 6,02–6,33 (м, 2H), 4,47–4,55 (м, 1H), 4,16–4,32 (м, 1H), 3,60–3,66 (м, 1H), 3,09–3,36 (м, 4H), 2,93–3,04 (м, 1H), 0,86–1,05 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 441 [M+H]⁺.

[0834] К перемешиваемой смеси (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновой кислоты (350 мг, 0,794 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (392 мг, 1,03 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (820 мг, 6,35 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °С добавляли (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (135 мг, 0,794 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои

объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетиламино)-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (250 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 594 [M+H]⁺.

[0835] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетиламино)-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]формамино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (250 мг, 0,421 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (116 мг, 1,47 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (123 мг, 0,589 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 36% В до 66% В в течение 7 мин, 66% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 5) с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетиламино)-3,3-диметилбутаноил]-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (93 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 8,70–8,88 (м, 1H), 8,50–8,69 (м, 1H), 7,32–7,54 (м, 1H), 6,06–6,40 (м, 2H), 4,63–5,00 (м, 1H), 4,30–4,54 (м, 1H), 4,05–4,23 (м, 1H), 3,65–3,85 (м, 1H), 3,55–3,64 (м, 1H), 3,23–3,50 (м, 1H), 3,10–3,22 (м, 4H), 2,80–2,92 (м, 1H), 2,08–2,45 (м, 3H), 1,62–1,92 (м, 2H), 0,81–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 576 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 129
Соединение 129

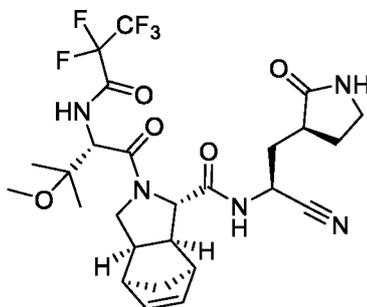


[0836] К перемешиваемой смеси (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (159 мг, 0,934 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (461 мг, 1,21 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (6 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (965 мг, 7,47 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 мин при 0 °С добавляли (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоновую кислоту (400 мг, 0,934 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагелевой колонке с MeOH : DCM (7 : 100) с получением трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2R,3S,6S,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (350 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 582[M+H]⁺.

[0837] К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2S)-1-[(1R,2R,3S,6S,7S)-3-[[[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-4-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (350 мг, 0,602 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли соляную кислоту (15 мл, 4 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[[[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (289 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 482 [M+H]⁺.

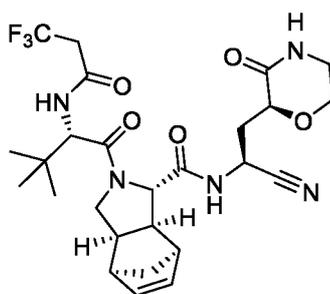
[0838] К перемешиваемой смеси (2S)-2-[[[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (289 мг, 0,600 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2,3,3,3-пентафторпропаноата калия (121 мг, 0,600 ммоль, 1,0 экв.) в трипропил-1,3,5,2I⁵[5],4I⁵,6I⁵-триоксатрифосфинан-2,4,6-трионе (1,91 г, 6,00 ммоль, 10 экв.) добавляли пиридин (237 мг, 3,00 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 д при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В в течение 10 мин, 60% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 8,73) с получением (1R,2R,3S,6S,7S)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-[(2S)-3,3-диметил-2-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)бутаноил]-10,10-дифтор-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]]дец-8-ен-3-карбоксамид (45,7 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 8,70–8,91 (м, 2H), 7,32–7,54 (м, 1H), 6,00–6,40 (м, 2H), 4,83–5,00 (м, 1H), 4,50–4,70 (м, 1H), 4,10–4,40 (м, 1H), 3,65–3,85 (м, 1H), 3,55–3,64 (м, 1H), 3,23–3,50 (м, 1H), 3,10–3,22 (м, 4H), 2,80–2,92 (м, 1H), 2,08–2,45 (м, 3H), 1,62–1,92 (м, 2H), 0,81–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 610 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 130
Соединение 131



[0839] Соединение 131 получали аналогично описанному для соединения 101 с использованием метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-метилбутаноата вместо метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-циклопропил-L-треонината. ^1H ЯМР (400 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,09–8,89 (м, 2H), 7,29–7,43 (уш. с, 1H), 5,93–6,24 (м, 2H), 4,91 (м, 1H), 4,65–4,81 (м, 1H), 4,00–4,23 (м, 1H), 3,62–3,75 (м, 1H), 3,34–3,54 (м, 1H), 3,02–3,24 (м, 6H), 2,80–2,98 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,22–2,41 (м, 1H), 2,04–2,20 (м, 2H), 1,63–1,91 (м, 2H), 1,30–1,48 (м, 2H), 1,05–1,22 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

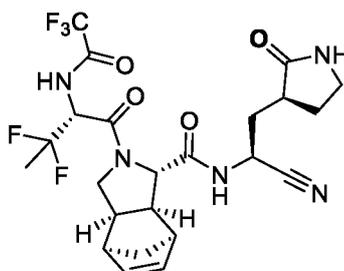
ПРИМЕР 131
Соединение 132



[0840] Соединение 131 получали аналогично описанному для соединения 101 с использованием метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-метилбутаноата вместо метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-циклопропил-L-треонината. ^1H ЯМР (400 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,09–8,89 (м, 2H), 7,29–7,43 (уш. с, 1H), 5,93–6,24 (м, 2H), 4,91 (м, 1H), 4,65–4,81 (м, 1H), 4,00–4,23 (м, 1H), 3,62–3,75 (м, 1H), 3,34–3,54 (м, 1H), 3,02–3,24 (м, 6H), 2,80–2,98 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,22–2,41 (м,

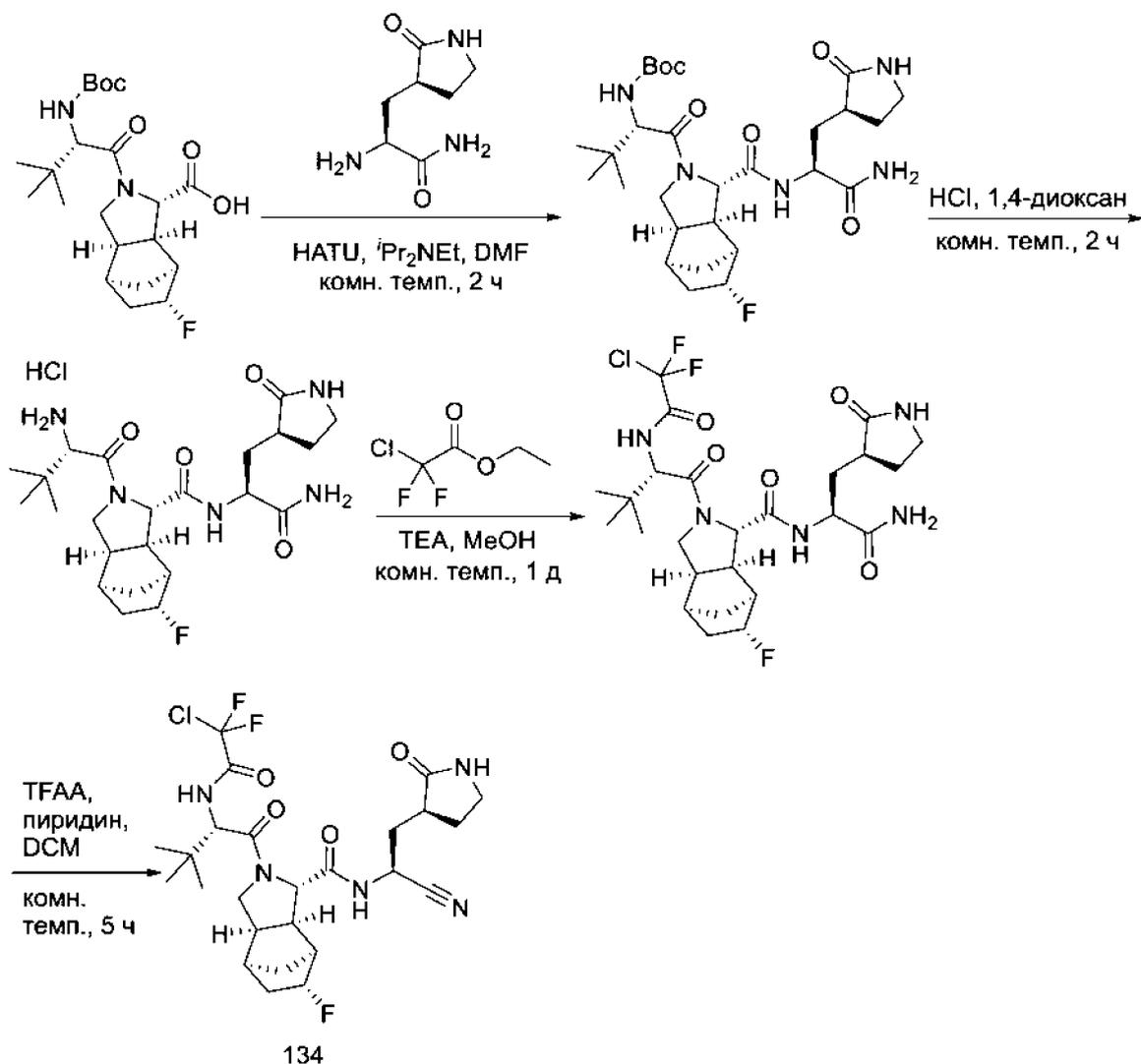
1H), 2,04–2,20 (м, 2H), 1,63–1,91 (м, 2H), 1,30–1,48 (м, 2H), 1,05–1,22 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 590 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 132
Соединение 133



[0841] Соединение 131 получали аналогично описанному для соединения 101 с использованием метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-метилбутаноата вместо метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-циклопропил-L-треонината. ¹H ЯМР (400 МГц, 363К, DMSO-*d*₆) δ 8,09–8,89 (м, 2H), 7,29–7,43 (уш. с, 1H), 5,93–6,24 (м, 2H), 4,91 (м, 1H), 4,65–4,81 (м, 1H), 4,00–4,23 (м, 1H), 3,62–3,75 (м, 1H), 3,34–3,54 (м, 1H), 3,02–3,24 (м, 6H), 2,80–2,98 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,22–2,41 (м, 1H), 2,04–2,20 (м, 2H), 1,63–1,91 (м, 2H), 1,30–1,48 (м, 2H), 1,05–1,22 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 590 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 133
Соединение 134



[0842] К смеси (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (180 мг, 0,437 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли o-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (199 мг, 0,524 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (338 мг, 2,62 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С и затем добавляли (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (75,0 мг, 0,437 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали на колонке C18 со смесью CH_3CN / вода (0,05%

TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-6-фтороктагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (190 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566 [M+H]⁺.

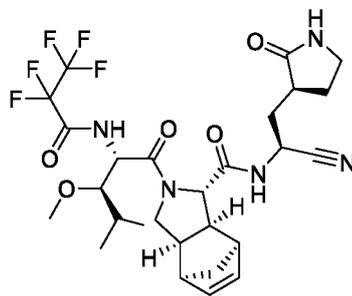
[0843] Смесь трет-бутил ((S)-1-((1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-1-(((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамоил)-6-фтороктагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (190 мг, 0,336 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (5 мл, 4 М в 1,4-диоксане) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида гидрохлорида (156 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 466 [M+H]⁺.

[0844] К смеси (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида гидрохлорида (156 мг, 0,336 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли этил 2-хлор-2,2-дифторацетат (530 мг, 3,36 ммоль, 10,0 экв.) и триметиламин (407 мг, 4,03 ммоль, 12,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (2 М). Водный слой экстрагировали EA (3 × 60 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали на колонке C18 со смесью CH₃CN / вода (0,05% TFA). Требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (80 мг, 41%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 578[M+H]⁺.

[0845] К смеси (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-амино-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-((S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-

диметилбутаноил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (80,0 мг, 0,138 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (49,1 мг, 0,621 ммоль, 4,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (60,9 мг, 0,290 ммоль, 2,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 33% В до 63% В в течение 7 мин, 63% В; длина волны: 220 нм; время удерж. 1 (мин): 5,87) с получением (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-(2-хлор-2,2-дифторацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-циано-2-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)этил)-6-фтороктагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (29,6 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 100 °С, DMSO-*d*₆) δ 9,65–8,80 (м, 1H), 8,50–8,65 (м, 1H), 7,35 (уш., 1H), 4,80–4,95 (м, 1H), 4,55–4,70 (м, 1H), 4,45–4,55 (м, 1H), 4,30–4,45 (м, 1H), 4,70–4,80 (м, 1H), 4,60–4,70 (м, 1H), 3,15–3,25 (м, 1H), 3,05–3,15 (м, 1H), 2,60–2,70 (м, 2H), 2,50–2,60 (м, 1H), 2,30–2,40 (м, 2H), 2,10–2,20 (м, 2H), 1,90–2,05 (м, 1H), 1,85–1,95 (м, 1H), 1,75–1,85 (м, 1H), 1,65–1,75 (м, 1H), 1,40–1,60 (м, 1H), 1,20–1,40 (м, 1H), 0,90–1,10 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 560 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 134
Соединение 135



[0846] Соединение 135 получали аналогично описанному для соединения 101 с использованием (2S,3R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-4-метилпентановой кислоты вместо N-(трет-бутоксикарбонил)-O-циклопропил-L-

треонина. ^1H ЯМР (500 МГц, 363К, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,57–8,89 (м, 2H), 7,29–7,42 (м, 1H), 5,96–6,28 (м, 2H), 4,76–4,94 (м, 1H), 4,26–4,67 (м, 1H), 3,95–4,10 (м, 1H), 3,67 (т, 1H), 3,34–3,46 (м, 2H), 3,30–3,33 (м, 3H), 3,03–3,37 (м, 3H), 2,84–2,96 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,30–2,40 (м, 1H), 2,08–2,19 (м, 2H), 1,65–1,87 (м, 3H), 1,36–1,47 (м, 2H), 0,82–0,96 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0847] (2S,3R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-4-метилпентановая кислота: к раствору трет-бутил (R)-4-((R)-1-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (1,7 г, 6,23 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (17 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли NaN (373 мг, 9,34 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Добавляли метилйодид (0,46 мл, 7,47 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и затем экстрагировали EA (2 × 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента EA (от 1 до 5%) в PE с получением трет-бутил (R)-4-((R)-1-метокси-2-метилпропил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (1,5 г, 88%) в виде бесцветного масла.

[0848] К раствору трет-бутил (R)-4-((R)-1-метокси-2-метилпропил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (580 мг, 2,02 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (6 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли реагент Джонса (2,5 мл, 5,00 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток собирали в изо-PrOH (5 мл), нейтрализовали добавлением NaHCO_3 до pH = 7 и экстрагировали EA (2 × 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,3R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-4-метилпентановой кислоты (450 мг, 85%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,7 (уш. с, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 3,25–3,35 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,03 (д, 2H), 0,93 (д, 3H), 0,84 (д, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 135
Способы ЖХ-МС

№ соединения	Вр. удерж. (мин)	$[M+H]^+$ или $[M-H]^-$	Способ ЖХ-МС
1	1,119	$[M+H]^+ = 524$	48
2	1,234	$[M+H]^+ = 538$	48
3	1,244	$[M+H-56]^+ = 512$	48
4	1,633	$[M+H]^+ = 537$	57
5	1,071	$[M+H]^+ = 533$	48
6	1,062	$[M+H]^+ = 534$	23
7	1,153	$[M+H]^+ = 534$	23
8	1,291	$[M+H]^+ = 499$	48
9	0,820, 0,856	$[M+H]^+ = 576$	41
10	1,035, 1,096	$[M+H]^+ = 610$	48
11	1,167, 1,236	$[M+H]^+ = 585$	48
12	1,503	$[M+H]^+ = 526$	59
13	1,195	$[M+H]^+ = 536$	48
14	0,997	$[M+H]^+ = 550$	11
15	1,016	$[M+H]^+ = 552$	11
16	0,959	$[M+H]^+ = 538$	11
17a	1,456	$[M+H]^+ = 578$	62
17b	1,451	$[M+H]^+ = 578$	62
18	1,632	$[M+H]^+ = 552$	59
19	1,330	$[M+H]^+ = 522$	27
20	0,955	$[M+H]^+ = 564$	11
21	1,282	$[M+H]^+ = 496$	27
22	0,826	$[M+H]^+ = 526$	27
23	1,426	$[M+H]^+ = 574$	61
24	1,378	$[M+H]^+ = 522$	58
25	0,937	$[M+H]^+ = 550$	60
26	0,917	$[M+H]^+ = 550$	60
27	0,937, 0,947	$[M+H]^+ = 534$	11
28	0,966	$[M+H]^+ = 536$	11
29	1,063, 1,073	$[M+H]^+ = 586$	11
30	0,893	$[M+H]^+ = 514$	11
31	1,385, 1,428	$[M+H]^+ = 588$	37
32	0,966	$[M+H]^+ = 528$	11
33	0,893	$[M+H]^+ = 532$	11
34	0,928	$[M+H]^+ = 522$	11
35	0,944	$[M+H]^+ = 536$	11
36	0,770	$[M+H]^+ = 512$	11
37	0,955, 0,970	$[M+H]^+ = 548$	11
38	2,092	$[M+H]^+ = 485$	A
39	0,965	$[M+H]^+ = 540$	11

№ соединения	Вр. удерж. (мин)	[M+H] ⁺ или [M-H] ⁻	Способ ЖХ-МС
40	0,989	[M+H] ⁺ = 542	11
41	0,997, 1,026	[M+H] ⁺ = 532	64
42	2,187	[M-H] ⁻ = 546	A
43	1,940	[M-H] ⁻ = 508	A
44	1,402	[M+H] ⁺ = 526	48
45	0,924	[M+H] ⁺ = 613	47
46	1,212, 1,331	[M+H] ⁺ = 612	48
47	0,893	[M+H] ⁺ = 510	11
48	0,982	[M+H] ⁺ = 556	11
49	0,907	[M+H] ⁺ = 539	11
50	1,441	[M+H] ⁺ = 526	58
51	1,104, 1,128	[M+H] ⁺ = 577	64
52	1,078	[M+H] ⁺ = 588	11
53	1,992	[M-H] ⁻ = 492	A
54	2,159	[M-H] ⁻ = 497	A
55	2,103	[M+H] ⁺ = 501	A
56	2,221	[M+H] ⁺ = 483	A
57	2,128	[M-H] ⁻ = 532	A
58	2,016	[M+H] ⁺ = 528	A
58a	2,040	[M+H] ⁺ = 528	A
58b	2,037	[M+H] ⁺ = 528	A
59	2,191	[M+H] ⁺ = 538	A
59a	2,181	[M-H] ⁻ = 536	A
59b	2,231	[M-H] ⁻ = 536	A
60	1,021	[M+H] ⁺ = 552	11
61	0,968	[M+H] ⁺ = 562	11
62	1,003, 1,015	[M+H] ⁺ = 538	11
63	0,923	[M+H] ⁺ = 524	11
64	0,934	[M+H] ⁺ = 516	11
65	1,275	[M+H] ⁺ = 528	64
66	0,926	[M+H] ⁺ = 522	11
67	1,037	[M+H] ⁺ = 558	11
68	0,983	[M+H] ⁺ = 548	11
69	0,989	[M+H] ⁺ = 550	11
70	1,984	[M+H] ⁺ = 496	A
71	2,218	[M+H] ⁺ = 540	A
71a	2,199	[M-H] ⁻ = 538	A
71b	2,203	[M+H] ⁺ = 540	A
72	2,056	[M+H] ⁺ = 506	A
73	2,114	[M+H] ⁺ = 520	A
74	2,095	[M+H] ⁺ = 516	A
75	2,200	[M+H] ⁺ = 566	A
76	2,252	[M+H] ⁺ = 574	A

№ соединения	Вр. удерж. (мин)	[M+H] ⁺ или [M-H] ⁻	Способ ЖХ-МС
77	2,084	[M+H] ⁺ = 528	A
78	2,213	[M-H] ⁻ = 580	A
79	2,175	[M-H] ⁻ = 580	A
80	2,026	[M-H] ⁻ = 524	A
81	2,057	[M+H] ⁺ = 538	A
82	0,936	[M+H] ⁺ = 560	11
83	0,998–1,028	[M+H] ⁺ = 600	11
83a	1,015, 1,047	[M+H] ⁺ = 600	11
83b	1,040, 1,075	[M+H] ⁺ = 600	11
84	2,062–2,076	[M+H] ⁺ = 479	A
85	0,857	[M+H] ⁺ = 542	11
86	0,955	[M+H] ⁺ = 544	11
87	0,905	[M+H] ⁺ = 594	11
88	0,965	[M+H] ⁺ = 550	11
89	0,874	[M+H] ⁺ = 538	11
90	1,135	[M+H] ⁺ = 540	66
91	0,931	[M+H] ⁺ = 542	11
92	0,955	[M+H] ⁺ = 562	11
93	1,015	[M+H] ⁺ = 538	11
94	1,393, 1,412	[M+H] ⁺ = 542	62
95	2,155	[M+H] ⁺ = 536	A
96	1,277	[M+H] ⁺ = 544	62
97	0,994	[M+H] ⁺ = 550	11
98	2,091	[M+H] ⁺ = 562	A
99	2,124	[M+H] ⁺ = 566	A
100	0,928	[M+H] ⁺ = 604	11
101	2,176	[M+H] ⁺ = 602	A
102a	0,867, 0,875	[M+H] ⁺ = 578	11
102b	0,879	[M+H] ⁺ = 578	11
103	2,264	[M+H] ⁺ = 630	A
104	1,045	[M+H] ⁺ = 602	11
105	0,989	[M+H] ⁺ = 554	11
106	0,950	[M+H] ⁺ = 566	11
107	1,070	[M+H] ⁺ = 616	11
108	1,034, 1,048	[M+H] ⁺ = 592	11
109	2,008	[M+H] ⁺ = 589	A
110	1,963	[M+H] ⁺ = 603	A
111	2,005	[M+H] ⁺ = 625	A
112	2,228	[M+H] ⁺ = 589	A
113	1,984	[M+H] ⁺ = 589	A
114	2,169	[M+H] ⁺ = 540	A
115	2,208	[M+H] ⁺ = 590	A
116	2,139	[M+H] ⁺ = 556	A

№ соединения	Вр. удерж. (мин)	[M+H] ⁺ или [M-H] ⁻	Способ ЖХ-МС
117	2,109	[M+H] ⁺ = 576	A
118	1,495	[M+H] ⁺ = 610	58
119	1,259	[M+H] ⁺ = 560	62
120	2,177	[M+H] ⁺ = 566	A
121	0,869	[M+H] ⁺ = 554	11
122	2,75	[2M + Na] ⁺ : 1188	B
123	2,60	[2M + Na] ⁺ : 1119	B
124	2,25	[2M + Na] ⁺ : 1087	C
125	1,594	[M+H] ⁺ = 575	62
126	2,065	[M+H] ⁺ = 526	A
127	2,127	[M+H] ⁺ = 540	A
128	1,025	[M+H] ⁺ = 576	11
129	1,070	[M+H] ⁺ = 610	11
131	2,150	[M+H] ⁺ = 590	A
132	2,041	[M+H] ⁺ = 554	A
133	2,037	[M+H] ⁺ = 532	A
134	1,341	[M+H] ⁺ = 560	62
135	2,217	[M+H] ⁺ = 604	A

Конечные соединения могут быть получены в некоторых случаях в виде смеси с соответствующим стереоизомером. Время удерживания основных изомеров показано в таблице выше.

Описание способов ЖХ-МС

Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
11	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90А (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода / 0,1% FA В: ацетонитрил / 0,1% FA	От 95% А до 0% А в течение 1,09 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,10 мин	1,5 мл /мин	40	1,85 мин

Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
23	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 мкм, 3,0 × 33 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (рН = 10) В: ацетонитрил	От 90% А до 5% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 90% А в течение 0,02 мин, выдерживание в течение 0,18 мин	1,2 мл/мин	40	2 мин
27	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90А (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода / 0,1% FA В: ACN / 0,1% FA	От 95% А до 35% А в течение 1,69 мин, до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
41	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 0% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,5 мл/мин	40	2 мин
47	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 мкм, 3,0 × 33 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (рН = 10) В: ацетонитрил	От 80% А до 5% А в течение 1,99 мин, выдерживание в течение 0,7 мин, до 90% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,2 мл/мин;	40	3 мин

Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
48	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 мкм, 3,0 × 33 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (рН = 10) В: ацетонитрил	От 70% А до 5% А в течение 1,99 мин, выдерживание в течение 0,7 мин, до 90% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
57	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack C18 (3 мкм, 3,0 × 33 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (рН = 10) В: ацетонитрил	От 90% А до 30% А в течение 1,69 мин, до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 90% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
58	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90А (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода / 0,1% FA В: ACN / 0,1% FA	От 95% А до 30% А в течение 1,69 мин, до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин

Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
59	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 35% А в течение 1,69 мин, до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
60	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90А C18 (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 0% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,15 мин	1,2 мл/мин	40	1,9 мин
61	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90А (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода / 0,1% FA В: ACN / 0,1% FA	От 95% А до 0% А в течение 2,19 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,45 мин	1,5 мл/мин	40	3,2 мин
62	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90А (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода / 0,1% FA В: ACN / 0,1% FA	От 95% А до 5% А в течение 2,19 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин

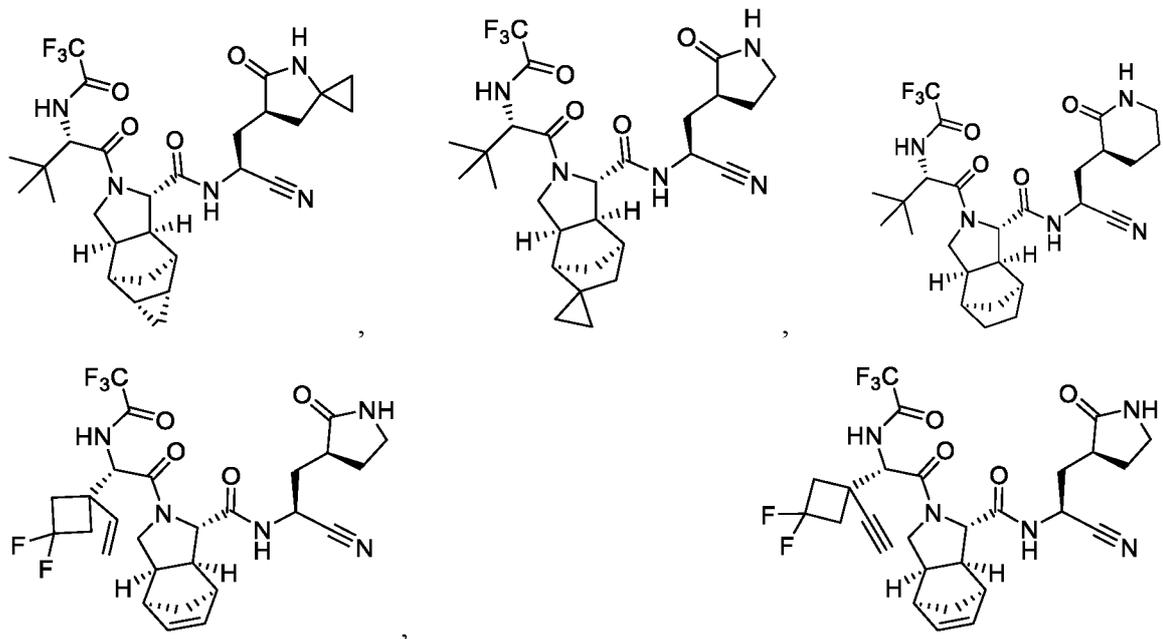
Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
64	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90А (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода / 0,1% FA В: ACN / 0,1% FA	От 80% А до 30% А в течение 1,69 мин, до 100% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
66	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90А (2,0 мкм, 3,0 × 30 мм)	А: вода / 0,1% FA В: ACN / 0,1% FA	От 95% А до 5% А в течение 2,19 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,5 мл/мин;	60	3 мин
А	Масс-спектрометр Agilent 6150 SQ, соединенный с системой Infinity LC Agilent 1290	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм)	А: 0,1% FA в воде, В: 0,1% FA в ацетонитриле	98% А выдерживание в течение 0,2 мин, до 2% А в течение 1,3 мин, выдерживание в течение 1,8 мин, до 98% А в течение 0,1 мин, выдерживание в течение 0,4 мин	0,6 мл/мин	70	3,8 мин
В	Shimadzu LCMS-2020	Waters Cortecs C18 2,7u 3,0 × 75 мм	А: вода / 0,1% FA В: ацетонитрил / 0,1% FA	От 5% В до 95% В в течение 2,5 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 5% В в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,95 мин	0,4 мл/мин	40	4 мин

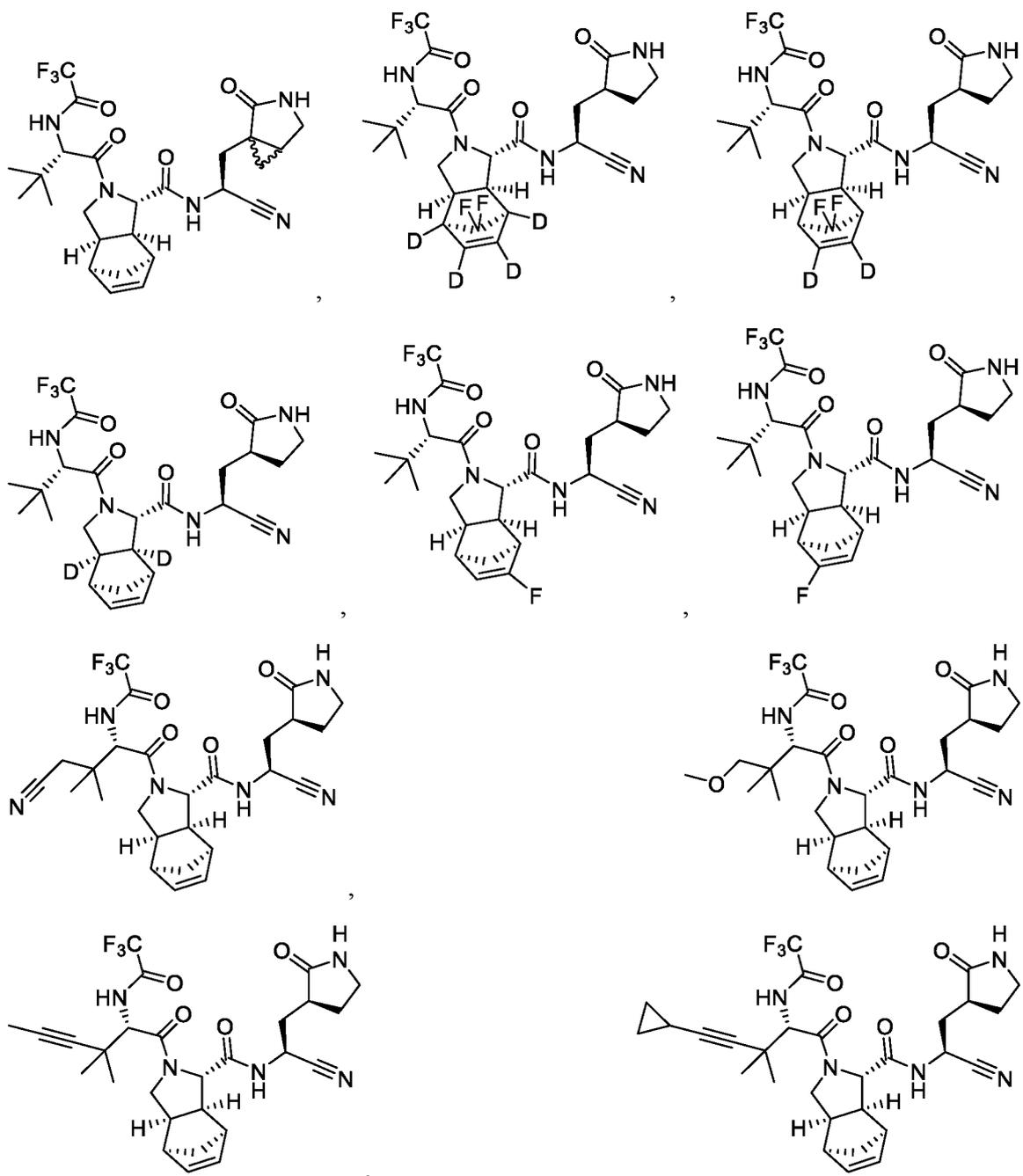
Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
С	Shimadzu LCMS-2020	Waters Cortecs C18 2,7u 3,0 × 75 мм	А: вода / 0,1% FA В: ацетонитрил / 0,1% FA	От 25% В до 95% В в течение 2,5 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 5% В в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,95 мин	0,4 мл /мин	40	4 мин

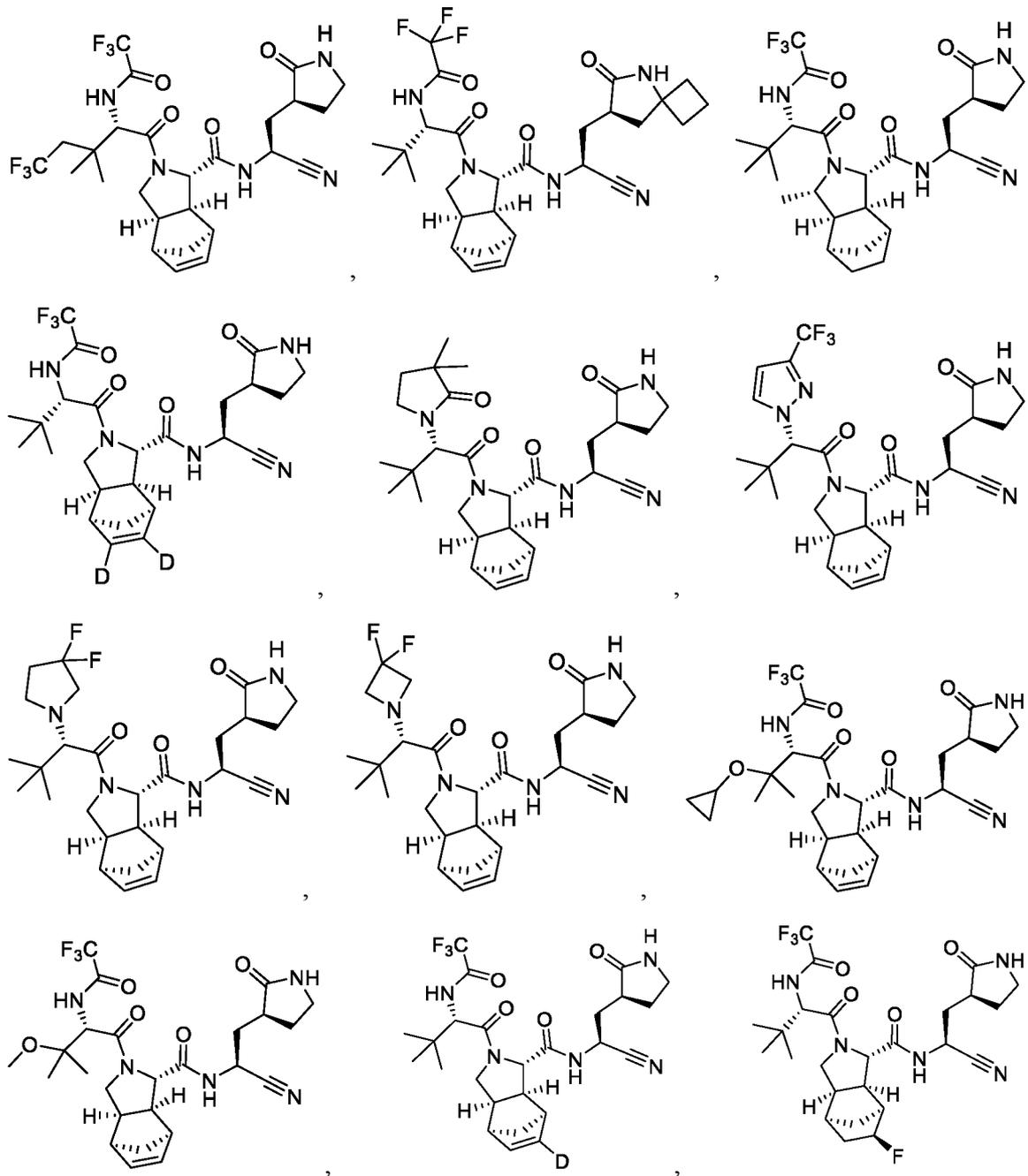
ПРИМЕР 139

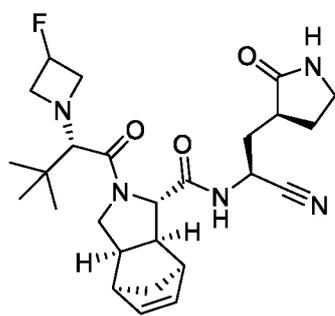
Дополнительные соединения

[0849] Дополнительные соединения формулы (I) могут быть получены с использованием материалов и способов, аналогичных описанным в настоящем документе, например, описанных в настоящем документе.

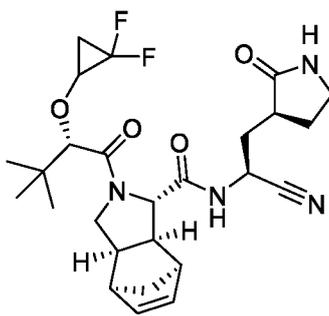








и



, включая их фармацевтически

приемлемые соли.

ПРИМЕР А

Дуплексный анализ SARS-Cov-2 3CLpro и HRV3C

[0850] Анализы протеаз проводили в 384-луночных малообъемных полипропиленовых микротитровальных планшетах при комнатной температуре. Для дуплексного анализа добавляли 3CLpro и HRV3C с использованием Multidrop Combi (Thermo Scientific; г. Уолтем, штат Массачусетс) и предварительно инкубировали в течение 30 мин с низкомолекулярными соединениями. Реакции инициировали посредством добавления двух пептидных субстратов. Реакционные смеси инкубировали в течение 30 мин и гасили посредством добавления 0,5% муравьиной кислоты (конечная концентрация) с последующей нейтрализацией с использованием 1% бикарбоната натрия (конечная концентрация). Пептиды-внутренние стандарты добавляли в 20 мМ Neres pH 8,0 для количественного определения протеазных продуктов. Для анализа посредством SAMDI-MS 2 мкл каждой реакционной смеси переносили с использованием 384-канального автоматизированного жидкостного манипулятора в матрицы на основе биочипов SAMDI, функционализированные презентирующим нейтравидин самособирающимся монослоем. Матрицы SAMDI инкубировали в течение 1 ч в камере с увлажнением, чтобы обеспечить специфическую иммобилизацию биотинилированных пептидных субстратов, расщепленных продуктов и внутренних стандартов. Образцы очищали посредством промывки матриц SAMDI деионизированной ультрафильтрованной водой и сушили сжатым воздухом. Матрикс, содержащий альфа-цианокоричную кислоту в смеси 80% ацетонитрила : 20% водного цитрата аммония, наносили в автоматическом формате посредством дозирования по 50 нл в каждую ячейку матрицы. SAMDI-MS выполняли с использованием рефлектор-

позитивного режима на системе AB Sciex TOF-TOF 5800 (AB Sciex, г. Фрамингем, штат Массачусетс) с анализом 400 снимков/ячейка, анализируемых со случайным замером из раstra. Для анализа данных площадь под кривыми (пиками) (AUC) для продукта и внутреннего стандарта рассчитывали с использованием TOF/TOF Series Explorer (AB Sciex), и рассчитывали количество образовавшегося продукта с использованием уравнения (AUC продукта / AUC внутреннего стандарта). Количество сгенерированного продукта рассчитывали с использованием соотношения площади под кривой (AUC) для продукта, деленной на AUC для внутреннего стандарта. Отрицательные контроли предварительно гасили 0,5% муравьиной кислотой (конеч. конц.). Надежность анализа определяли с помощью Z-фактора. Значения IC₅₀ определяли посредством аппроксимации кривых с использованием четырехпараметрического уравнения в Graphpad Prism 8.

[0851] В таблице 1 указаны соответствующие значения IC₅₀ для тестовых соединений, где А обозначает EC₅₀ < 20 нМ, В обозначает IC₅₀ ≥ 20 нМ и < 200 нМ, С обозначает IC₅₀ ≥ 200 нМ и < 2000 нМ, D обозначает IC₅₀ ≥ 2000 нМ и < 20 000 нМ, а Е обозначает IC₅₀ ≥ 20 000 нМ и < 100 000 нМ. Как показано в таблице 1, соединения, описанные в настоящем документе (включая их фармацевтически приемлемые соли), способны эффективно ингибировать и могут быть использованы для лечения коронавируса и риновируса.

Таблица 1

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
1	A	> 10 мкМ
2	B	> 10 мкМ
3	A	> 10 мкМ
4	B	> 10 мкМ
5	C	> 10 мкМ
6	B	> 10 мкМ
7	A	> 10 мкМ
8	B	> 10 мкМ
9	A	> 10 мкМ
10	A	B
11	A	C
12	A	> 10 мкМ
13	B	> 10 мкМ

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
14	A	> 10 мкМ
15	A	> 10 мкМ
16	A	> 10 мкМ
17a	A	> 10 мкМ
17b	A	> 10 мкМ
18	A	> 10 мкМ
19	B	> 10 мкМ
20	A	> 10 мкМ
21	A	> 10 мкМ
22	C	> 10 мкМ
23	B	> 10 мкМ
24	A	> 10 мкМ
25	A	> 10 мкМ

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
26	В	> 10 мкМ
27	А	> 10 мкМ
28	А	> 10 мкМ
29	А	> 10 мкМ
30	А	> 10 мкМ
31	А	> 10 мкМ
32	А	> 10 мкМ
33	А	> 10 мкМ
34	А	> 10 мкМ
35	В	> 10 мкМ
36	А	> 10 мкМ
37	В	> 10 мкМ
38	В	> 10 мкМ
39	А	> 10 мкМ
40	А	> 10 мкМ
41	А	> 10 мкМ
42	В	> 10 мкМ
43	А	> 10 мкМ
44	В	> 10 мкМ
45	В	Д
46	А	С
47	В	> 10 мкМ
48	А	> 10 мкМ
49	А	> 10 мкМ
50	А	> 10 мкМ
51	А	> 10 мкМ
52	А	> 10 мкМ
53	В	> 10 мкМ
54	С	> 10 мкМ
55	В	> 10 мкМ
56	С	> 10 мкМ
57	В	> 10 мкМ
58	С	> 10 мкМ
58a	> 10 мкМ	> 10 мкМ
58b	С	> 10 мкМ
59	А	> 10 мкМ
59a	С	> 10 мкМ
59b	А	> 10 мкМ
60	В	> 10 мкМ
61	А	> 10 мкМ
62	А	> 10 мкМ
63	А	> 10 мкМ
64	А	> 10 мкМ
65	А	> 10 мкМ

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
66	А	> 10 мкМ
67	А	> 10 мкМ
68	А	> 10 мкМ
69	А	> 10 мкМ
70	Д	> 10 мкМ
71	А	> 10 мкМ
71a	Д	> 10 мкМ
71b	А	> 10 мкМ
72	А	> 10 мкМ
73	А	> 10 мкМ
74	А	> 10 мкМ
75	А	> 10 мкМ
76	А	> 10 мкМ
77	В	> 10 мкМ
78	В	> 10 мкМ
79	А	> 10 мкМ
80	А	> 10 мкМ
81	А	Д
82	А	> 10 мкМ
83	А	> 10 мкМ
83a	А	> 0,5 мкМ
83b	А	> 0,5 мкМ
84	Д	> 10 мкМ
85	С	> 10 мкМ
86	А	> 0,5 мкМ
87	А	> 0,5 мкМ
88	А	> 10 мкМ
89	А	> 10 мкМ
90	В	> 10 мкМ
91	А	> 0,5 мкМ
92	В	> 0,5 мкМ
93	А	> 0,5 мкМ
94	А	> 0,5 мкМ
95	А	> 10 мкМ
96	В	> 0,5 мкМ
97	А	> 10 мкМ
98	А	> 0,5 мкМ
99	А	> 0,5 мкМ
100	А	> 0,5 мкМ
101	А	> 0,5 мкМ
102a	А	> 0,5 мкМ
102b	> 0,5 мкМ	> 0,5 мкМ
103	А	> 0,5 мкМ

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
104	A	> 0,5 мкМ
105	B	> 0,5 мкМ
106	A	> 0,5 мкМ
107	A	> 0,5 мкМ
108	A	> 0,5 мкМ
109	A	> 0,5 мкМ
110	A	> 0,5 мкМ
111	A	> 0,5 мкМ
112	A	> 0,5 мкМ
113	A	> 0,5 мкМ
114	A	> 0,5 мкМ
115	A	> 0,5 мкМ
116	A	> 0,5 мкМ
117	A	> 0,5 мкМ
118	A	> 0,5 мкМ

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
119	B	> 0,5 мкМ
120	A	> 0,5 мкМ
121	A	> 0,5 мкМ
124	A	> 0,5 мкМ
125	A	> 0,5 мкМ
126	B	> 0,5 мкМ
127	B	> 0,5 мкМ
128	A	> 0,5 мкМ
129	A	> 0,5 мкМ
131	A	> 0,5 мкМ
132	A	> 0,5 мкМ
133	A	> 0,5 мкМ
134	A	> 0,5 мкМ
135	A	> 0,5 мкМ

ПРИМЕР В АНАЛИЗ С КОРОНАВИРУСОМ

Анализ с коронавирусом OC43 в клетках HeLa

[0852] Бета-коронавирус человека OC43 приобретали в ATCC (г. Манассас, штат Вирджиния) и размножали с использованием клеток колоректального эпителия человека HCT-8 (ATCC). Клетки эпителия шейки матки человека (ATCC) использовали в качестве восприимчивых линий клеток-хозяев и их культивировали с использованием среды EMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 1% (об./об.) пенициллина/стрептомицина (P/S), 1% (об./об.) HEPES и 1% (об./об.) добавки cellgro glutagro™ (все Corning, г. Манассас, штат Вирджиния) при 37 °С. Для анализа активности против вируса OC43 $1,5 \times 10^4$ клеток HeLa на лунку сеяли в 100 мкл полной среды в белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном при 37 °С на 24 ч, чтобы упростить прикрепление и дать клеткам восстановиться после стресса при посеве. На следующий день культуральную среду удаляли. К клеткам добавляли последовательные разведения соединений в 100 мкл среды для анализа (EMEM, 2% FBS, 1% P/S, 1% добавки cellgro glutagro™, 1% HEPES) и инкубировали в течение 4 ч при 37 °С в инкубаторе при 5% CO₂ и увлажнении. 100 мкл маточного раствора вируса OC43 разбавляли до известной концентрации, дающей оптимальный цитопатический эффект, вызывая снижение жизнеспособности клеток на 80–90%. 96-луночные планшеты

инкубировали в течение 6 (HeLa) дней при 33 °С; каждый планшет содержит лунки с неинфицированным контролем, а также инфицированные вирусом лунки, которые не обрабатывали соединением. Планшеты для определения цитотоксичности без добавления вируса ОС43 обрабатывали параллельно. В конце периода инкубации 100 мкл супернатанта клеточной культуры заменяли на 100 мкл реагента cell-titer-glo (Promega, г.Мэдисон, штат Вайоминг) и инкубировали в течение по меньшей мере 10 мин при комн. темп. перед измерением люминесценции. Люминесценцию измеряли на устройстве для считывания планшетов Envision, Perkin Elmer (г. Уолтем, штат Массачусетс). Антивирусное ингибирование в % рассчитывали следующим образом: $[(\text{образец инфицированных клеток, обработанных соединением}) - (\text{инфицированный контроль без соединения})] / [(\text{неинфицированный контроль}) - (\text{инфицированный контроль без соединения})] \times 100$; с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (г. Сан Диего, штат Калифорния), версия 8.3.1, строили диаграмму «доза противовирусного агента / ответ» в виде аппроксимации сигмоидальной функцией, модель «логарифм концентрации ингибитора / ответ – переменный наклон (четыре параметра)», и была рассчитана EC₅₀, которая представляет собой прогнозируемую концентрацию соединения, соответствующую 50% ингибированию вирусного цитопатического эффекта.

[0853] В таблице 2 указаны соответствующие значения EC₅₀ и CC₅₀ для тестовых соединений, где А обозначает EC₅₀ < 100 нМ, В обозначает EC₅₀ ≥ 100 нМ и < 1000 нМ, С обозначает EC₅₀ ≥ 1000 нМ и < 10 000 нМ, а D обозначает EC₅₀ ≥ 10 000 нМ и < 100 000 нМ. Значения CC₅₀ представлены в микромолях (мкМ), А обозначает CC₅₀ ≥ 10 000 нМ, а В обозначает CC₅₀ ≥ 1 мкМ и < 10 мкМ.

Таблица 2

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
1	А	> 100
2	В	> 100
3	А	> 100
4	А	> 100
5	В	> 100
6	А	> 100
7	А	> 100

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
8	В	> 100
9	А	> 100
10	В	А
11	В	> 100
12	А	> 100
13	В	> 100
14	А	> 100

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
16	A	> 100
17a	A	> 100
17b	B	> 100
18	A	> 100
19	A	> 100
20	A	> 100
21	A	> 100
22	C	> 100
23	C	> 100
24	A	> 100
25	A	> 100
26	B	> 100
27	A	> 100
28	A	> 100
29	A	A
30	A	> 100
31	B	A
32	A	> 100
33	A	> 100
34	A	> 100
35	B	> 100
36	B	> 100
37	> 10 мкМ	> 100
38	C	> 100
39	A	> 100
40	A	> 100
41	A	> 100
42	B	> 100
43	B	> 100
44	B	B
45	C	> 100
46	B	A
47	B	> 100
48	A	> 100
49	B	> 100
50	A	> 100
51	B	> 100
52	B	> 100
53	C	A
54	> 10 мкМ	> 100
55	C	> 100
56	> 10 мкМ	> 100
57	B	> 100
58	C	> 100

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
58a	> 10 мкМ	> 100
58b	C	> 100
59	A	> 100
59a	> 10 мкМ	> 100
59b	A	> 100
60	C	> 100
61	B	> 100
62	A	> 100
63	A	> 100
64	A	> 100
65	A	> 100
66	B	> 100
67	A	> 100
68	A	> 100
69	A	> 100
70	> 10 мкМ	> 100
71	B	> 100
71a	> 10 мкМ	> 100
71b	A	> 100
72	A	> 100
73	A	> 100
74	A	> 100
75	B	> 100
76	A	> 100
77	C	> 100
78	C	> 100
79	B	> 100
80	A	> 100
81	A	> 100
82	A	> 100
83	A	> 100
83a	A	> 100
83b	A	> 100
84	> 1 мкМ	> 100
85	> 10 мкМ	> 100
86	A	> 100
87	A	> 100
88	B	> 100
89	B	> 100
90	#H/Π	> 100
91	A	> 100
92	B	> 100
93	A	> 100
94	A	> 100

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
95	A	> 100
96	B	> 100
97	A	> 100
98	A	> 100
99	A	> 100
100	A	> 100
101	A	> 100
102a	A	> 100
102b	> 1 мкМ	> 100
103	A	> 100
104	B	> 100
105	B	> 100
106	A	> 100
107	A	> 100
108	A	> 100
109	A	> 100
110	A	> 100
111	A	> 100
112	B	> 100

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
113	A	> 100
114	A	> 100
115	A	> 100
116	A	> 100
117	A	> 100
118	A	> 100
119	B	> 100
120	A	> 100
121	A	> 100
125	A	> 100
126	B	> 100
127	B	> 100
128	A	> 100
129	A	> 100
131	A	> 100
132	A	> 100
133	A	> 100
134	A	> 100

Модель с инфекцией SARS-CoV-2 в клетках VeroE6

[0854] Анализ активности против SARS-CoV-2 является производным от ранее созданного анализа SARS-CoV (PMID: 15961169). В этом анализе флуоресценция клеток Vero E6-eGFP снижается после инфицирования SARS-CoV-2 из-за цитопатогенного эффекта вируса. В присутствии противовирусного соединения ингибируется цитопатогенность, а флуоресцентный сигнал восстанавливается. В день -1 тестовые соединения последовательно разбавляли в среде для анализа (DMEM с добавлением 2% об./об. FCS). Планшеты инкубировали (37 °C, 5% CO₂ и относительная влажность 95%) в течение ночи. В день 0 разбавленные соединения смешивали с клетками Vero E6-eGFP (25 000 клеток/лунка), SARS-CoV-2-GHB-03021/2020 (20 TCID₅₀/лунка) и MDR1-ингибитором CP-100356 (конечная концентрация 0,5 мкМ) в 96-луночных планшетах blackview (Greiner Bio-One, Vilvoorde, Бельгия). Планшеты инкубировали в инкубаторе с увлажнением при 37 °C и 5% CO₂. Через 4 дня после заражения лунки исследовали на экспрессию eGFP с использованием сканирующего микроскопа с аргоновым лазером. Параметры микроскопа были следующими: возбуждение при 488 нм и излучение при 510 нм, и флуоресцентные изображения лунок

преобразовывали в значения сигнала. Результаты выражали в виде значений EC_{50} , определяемых как концентрация соединения, достигающего 50% восстановления сниженных вирусом сигналов eGFP по сравнению с необработанными инфицированными вирусом контрольными клетками. Токсичность соединений в отсутствие вируса оценивали в стандартном MTS-анализе, как описано ранее (PMID: 22575574).

[0855] В таблице 3 указаны соответствующие значения EC_{50} и CC_{50} для тестовых соединений, где А обозначает $EC_{50} < 100$ нМ, В обозначает $EC_{50} \geq 100$ нМ, < 1000 нМ, С обозначает $EC_{50} \geq 1000$ нМ и $< 10\ 000$ нМ, а D обозначает $EC_{50} \geq 10\ 000$ нМ и $< 50\ 000$ нМ. Значения CC_{50} представлены в микромолях (мкм). А обозначает $CC_{50} \geq 10$ мкм. В обозначает $CC_{50} \geq 1$ мкм и < 10 мкм.

Таблица 3

Соединение	VeroE6 + соед. (EC_{50})	VeroE6 + соед. (CC_{50})
1	A	> 50
2	A	> 50
3	A	> 50
4	B	> 50
5	C	> 50
6	C	> 50
7	A	> 50
8	B	> 50
9	A	> 50
10	B	> 50
11	B	> 50
12	A	> 50
13	A	> 50
14	A	> 10
15	A	> 50
16	A	> 50
17a	A	> 50

Соединение	VeroE6 + соед. (EC_{50})	VeroE6 + соед. (CC_{50})
17b	B	> 50
18	A	> 50
19	B	> 50
20	A	> 50
21	A	> 50
22	C	> 50
23	B	> 50
24	B	> 50
25	B	> 50
26	B	> 50
27	A	> 10
28	A	> 10
29	A	> 10
30	A	> 10
31	B	> 50
32	A	> 50
33	A	> 50

Соединение	VeroE6 + соед. (EC ₅₀)	VeroE6 + соед. (CC ₅₀)
34	A	> 50
35	B	> 50
36	B	> 50
37	C	> 50
38	B	> 50
39	A	> 50
40	A	> 50
41	A	> 50
42	B	> 50
43	B	> 50
44	C	A
45	C	> 100
46	B	A
47	B	> 50

Соединение	VeroE6 + соед. (EC ₅₀)	VeroE6 + соед. (CC ₅₀)
48	A	> 50
49	B	> 50
50	A	> 50
51	B	> 50
53	B	> 50
54	C	> 50
55	B	> 50
56	C	> 50
57	B	> 50
58	C	> 50
59	A	> 50
70	D	> 50
85	D	> 50

Модель инфекции В.1.1.7 в клетках A549-dual_ACE2_TMPRSS2

[0856] Клетки A549-dual_ACE2_TMPRSS2 (InvivoGen, № по кат. a549-cov2r) размножали в среде для выращивания, которая была приготовлена посредством добавления в DMEM (Gibco, № по кат. 41965-039) 10% об./об. термоинактивированной FCS и 10 мкг/мл бластицидина (InvivoGen ant-bl-05), 100 мкг/мл гигромицина (InvivoGen ant-hg-1), 0,5 мкг/мл пурамицина (InvivoGen ant-pr-1) и 100 мкг/мл зеоцина (InvivoGen ant-zn-05) в инкубаторе с 5% CO₂ с увлажнением при 37 °С. Среду для анализа готовили посредством добавления в DMEM (Gibco, № по кат. 41965-039) 2% об./об. термоинактивированной FCS.

[0857] Используемый изолят вируса получен из линии В.1.1.7 (получен из hCoV-19/Belgium/rega-12211513/2020; EPI_ISL_791333,2020-12-21; см. Abelnabi et al., “Comparing infectivity and virulence of emerging SARS-CoV-2 variants in Syrian hamsters” EBioMedicine (2021) Jun;68:103403. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103403).

[0858] Для проверки антивирусной активности клетки высевали в 96-луночные планшеты (Falcon) с плотностью 15 000 клеток на лунку в среде для анализа. После роста в течение ночи клетки обрабатывали указанными концентрациями

соединений и инфицировали MOI 0,001 TCID₅₀/клетка (конечный объем 200 мкл/лунка в среде для анализа). В день 4 после инфицирования различия в жизнеспособности клеток, вызванные индуцированным вирусом цитопатическим эффектом (CPE) или специфичными для соединения побочными эффектами, анализировали с помощью MTS, как описано ранее (PMID: 22575574).

[0859] Для тестирования токсичности использовали ту же схему эксперимента, за исключением того, что к клеткам добавляли среду для анализа без вируса и что в планшете использовали дополнительный контроль — лунки без клеток.

[0860] В таблице 4 указаны соответствующие значения EC₅₀ и CC₅₀ для тестовых соединений, где А обозначает EC₅₀ < 100 нМ, В обозначает EC₅₀ ≥ 100 нМ и < 1000 нМ, С обозначает EC₅₀ ≥ 1000 нМ и < 10 000 нМ. Значения CC₅₀ представлены в микромолях (мкМ). А обозначает CC₅₀ ≥ 10 мкМ. В обозначает CC₅₀ ≥ 1 мкМ и < 10 мкМ.

Таблица 4

Соединение	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC ₅₀)	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC ₅₀)
1	A	> 50
2	A	> 10
3	A	> 10
4	B	> 10
5	C	> 10
6	C	> 10
7	A	> 10
8	A	> 10
9	B	> 10
10	B	> 10
11	B	> 10
12	A	> 10
13	A	> 10
14	A	> 10
15	A	> 10
16	A	> 10
17a	B	> 10
17b	B	> 10
18	B	> 10

Соединение	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC₅₀)	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC₅₀)
19	B	> 10
20	B	> 10
21	A	> 10
22	C	> 10
23	B	> 10
24	B	> 10
25	B	> 10
26	B	> 10
27	B	> 10
28	A	> 10
29	A	> 10
30	A	> 10
31	A	> 10
32	A	> 10
33	B	> 10
34	B	> 10
35	C	> 10
36	C	> 10
37	C	> 10
38	C	> 10
39	A	> 10
40	A	> 10
41	A	> 10
42	B	> 10
43	B	> 10
44	C	A
45	C	> 50
46	B	> 50
47	B	> 10
48	A	> 10
49	B	> 10
50	A	> 10
51	C	> 10
52	B	> 10
53	C	> 10
54	> 10	> 10
55	B	> 10
56	C	> 10
57	B	> 10
58	C	> 10
58a	> 10	> 10
58b	C	> 10

Соединение	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC₅₀)	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC₅₀)
59	A	> 10
59a	C	> 10
59b	A	> 10
60	B	> 10
61	B	> 10
62	A	> 10
63	A	> 10
64	A	> 10
65	A	> 10
66	B	> 10
67	A	> 10
68	A	> 10
69	A	> 10
70	> 10	> 10
71	A	> 10
71a	> 10	> 10
71b	A	> 10
72	A	> 10
73	A	> 10
74	A	> 10
75	A	> 10
76	A	> 10
77	B	> 10
78	B	> 10
79	B	> 10
80	B	> 10
81	A	> 10
82	A	> 10
83	A	> 10
83a	A	> 10
83b	A	> 1
84	C	> 10
85	> 10	> 10
86	A	> 10
87	A	> 1
88	B	> 10
89	B	> 10
90	C	> 10
91	A	> 10
92	B	> 10
93	A	> 10
94	A	> 1

Соединение	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC ₅₀)	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC ₅₀)
95	A	> 10
96	B	> 1
97	A	> 10
98	A	> 10
99	A	> 1
100	A	> 1
101	A	> 1
102a	A	> 1
102b	> 1	> 1
103	A	> 1
104	A	> 10
105	A	> 10
106	A	> 10
107	A	> 1
108	A	> 10
109	A	> 10
110	A	> 1
111	B	> 1
112	A	> 10
113	A	> 1
114	A	> 10
115	A	> 1
116	A	> 1
117	A	> 1
118	A	> 1
119	B	> 1
120	A	> 1
121	A	> 1
126	B	> 10
127	A	> 10
128	A	> 1
129	A	> 1
131	A	> 1
132	A	> 1
133	B	> 1
135	A	> 1

[0861] В таблицах 2, 3 и 4 показано, что соединения, описанные в настоящем документе (включая их фармацевтически приемлемые соли), могут эффективно ингибировать и лечить коронавирус.

ПРИМЕР С
АНАЛИЗЫ С ПИКОРНАВИРУСОМ И НОРОВИРУСОМ

[0862] Соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, тестируют согласно протоколу, аналогичному протоколу, описанному в одном из следующих источников: Kim et al., Journal of Virology (2012) 86(21):11754–11762, Zhang et al, JACS (2020) (<https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01828>) и патент США № 9,603,864.

[0863] Протоколы Kim et al. и Zhang et al. могут использоваться для тестирования активности против пикорнавируса и норовируса.

ПРИМЕР D

[0864] Для анализа на катепсин L 10 нМ катепсина L человека (R&D Systems; г. Миннеаполис, штат Миннесота) предварительно инкубировали в течение 30 мин с тестовыми соединениями. Реакции инициировали посредством добавления пептидного субстрата Z-FR-AMC (конечная концентрация 2 мкМ, Anaspec; г. Фремонт, штат Калифорния). Флуоресценцию измеряли с 2-минутными интервалами в течение 30 мин с использованием модуля фильтров 355/460 возбуждение/испускание на устройстве для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer; г. Уолтем, штат Массачусетс). Значения IC₅₀ рассчитывали для каждого анализа посредством аппроксимации кривых с использованием четырехпараметрического уравнения в GraphPad Prism.

[0865] В таблице 5 указаны соответствующие значения IC₅₀ для тестовых соединений, где А обозначает IC₅₀ ≥ 10 000 нМ, В обозначает IC₅₀ ≥ 1000 нМ и < 10 000 нМ, С обозначает IC₅₀ ≥ 100 нМ и < 1000 нМ, D обозначает IC₅₀ < 100 нМ.

Таблица 5

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
13	A
14	A
15	A
16	A
17a	A
17b	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
55	A
56	A
57	A
58	A
58a	A
58b	A
59	A
59a	A
59b	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
71a	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
82	A
83	A
85	A
86	A
91	A
99	A
100	A
109	A
114	A
128	A
129	A
131	A

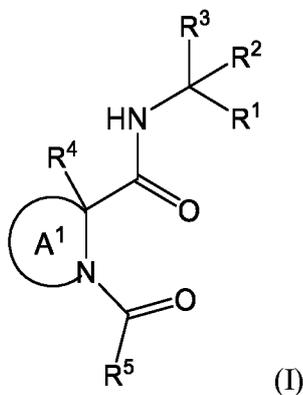
Соединение	Катепсин L IC ₅₀
132	A
133	A
134	A

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
135	A

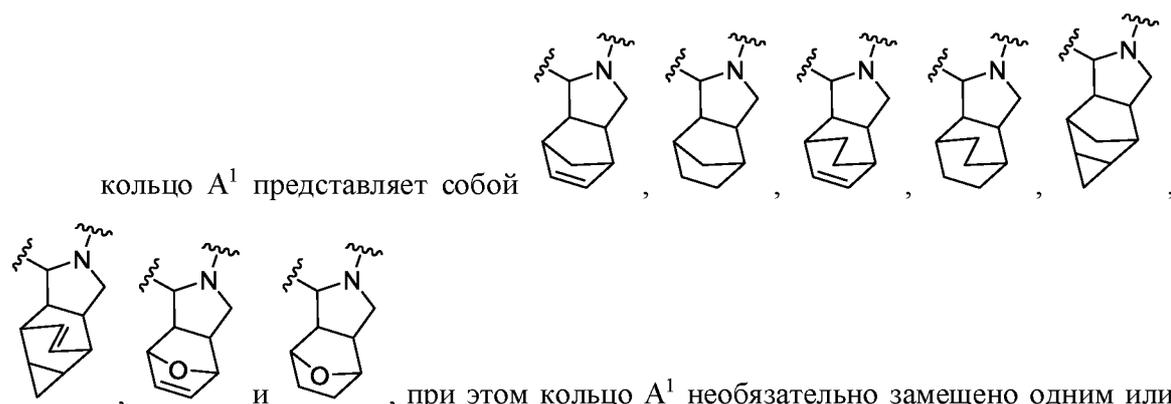
[0866] Хотя вышеизложенное описано достаточно детально с использованием иллюстраций и примеров для четкости и понятности, специалистам в данной области будет понятно, что возможно внесение многочисленных и разнообразных модификаций без отклонения от сущности настоящего описания. Таким образом, следует ясно понимать, что формы, описанные в настоящем документе, носят лишь иллюстративный характер, и предполагается, что они не должны ограничивать объем настоящего изобретения, а, напротив, охватывают все модификации и альтернативы в рамках истинного объема и сущности настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру:



где:



, , , , , , , , , , и , при этом кольцо A¹ необязательно замещено одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидрокси, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила;

R¹ выбран из группы, состоящей из циано, незамещенного или замещенного C₂₋₅ алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, -CH(OH)-(S(=O)₂-O⁻), -CH(OH)((P=O)(OR⁶)₂) и -C(=O)CH₂-O-((P=O)(OR⁷)₂);

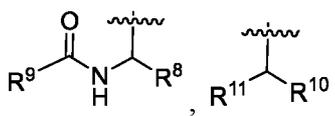
каждый R⁶ и каждый R⁷ независимо представляют собой водород, незамещенный C₁₋₆ алкил, незамещенный C₂₋₆ алкенил, незамещенный C₁₋₆ галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C₁₋₄

алкил);

R^2 представляет собой водород, дейтерий или галоген;

R^3 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил (C₁₋₄ алкил);

R^4 представляет собой водород, дейтерий или галоген;

R^5 представляет собой  , замещенный моноциклический

C₃₋₆ циклоалкил или замещенный 4–6-членный моноциклический гетероцикл;

R^8 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкенила, незамещенного или замещенного C₂₋₆ алкинила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C₅₋₈ циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического 4–6-членного гетероцикла и незамещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкил(CH₂)–,

причем если C₂₋₆ алкил замещен, то C₂₋₆ алкил замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного C₁₋₄ алкокси и незамещенного C₁₋₄ галогеналкокси, или C₂₋₆ алкил замещен 1–13 раз дейтерием;

при этом если C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, бициклический C₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероцикл замещены, то C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, моноциклический C₃₋₆ циклоалкил, бициклический C₅₋₈ циклоалкил и моноциклический 4–6-членный гетероцикл замещены 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного C₂₋₄ алкинила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила и незамещенного C₁₋₄ алкокси; и

R^9 выбран из группы, состоящей из незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} галогеналкила, замещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного бициклического C_{5-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного моноциклического гетероарила и незамещенного или замещенного моноциклического гетероцикла, причем замещенный C_{1-6} алкил замещен 1 или 2 раза незамещенным C_{1-4} алкокси, при этом замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил замещен 1, 2, 3 или 4 раза заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} алкокси, незамещенного C_{1-4} галогеналкила и незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, и при этом замещенный C_{1-6} галогеналкил замещен 1 или 2 раза незамещенным C_{1-4} алкокси; и

R^{11} представляет собой необязательно замещенный моноциклический 4–6-членный гетероцикл, $-(NH)_m$ –необязательно замещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил, $-O$ –необязательно замещенный C_{1-6} алкил, $-O$ –необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил и $-O$ –необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкил(C_{1-4} алкил), причем m равно 0 или 1.

2. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой незамещенный или замещенный кетоамид.

3. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой незамещенный или замещенный ацил.

4. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-CH(OH)-(S(=O)_2-O)$.

5. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$, причем каждый R^6 независимо представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил).

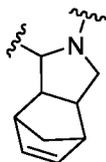
6. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^7)_2)$, причем каждый R^7 независимо представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или

замещенный арил(C₁₋₄ алкил).

7. Соединение по п. 1, в котором R¹ представляет собой циано.

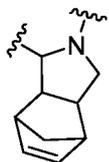
8. Соединение по п. 1, в котором R¹ представляет собой незамещенный или замещенный C₂₋₅ алкинил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором кольцо A¹ представляет

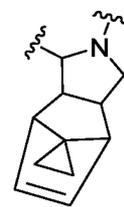


собой незамещенный

10. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором кольцо A¹ представляет

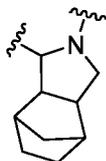


собой замещенный , который замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидроксигруппы, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила.



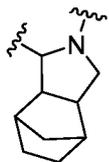
11. Соединение по п. 10, в котором кольцо A¹ представляет собой

12. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором кольцо A¹ представляет



собой незамещенный

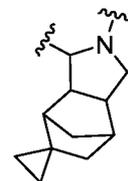
13. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором кольцо A¹ представляет



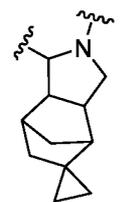
собой замещенный , который замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена,

гидрокси, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила.

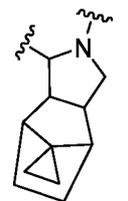
14. Соединение по п. 13, в котором кольцо A¹ представляет собой



15. Соединение по п. 13, в котором кольцо A¹ представляет собой



16. Соединение по п. 13, в котором кольцо A¹ представляет собой



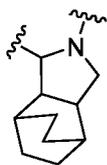
17. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо A¹ представляет



18. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо A¹ представляет

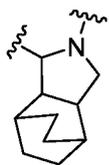
собой замещенный , который замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидрокси, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила.

19. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо A¹ представляет



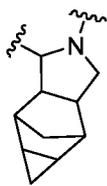
собой незамещенный .

20. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо A¹ представляет



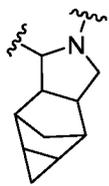
собой замещенный , который замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидроксид, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила.

21. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо A¹ представляет



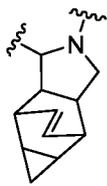
собой незамещенный .

22. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо A¹ представляет



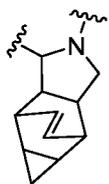
собой замещенный , который замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидроксид, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила.

23. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо A¹ представляет



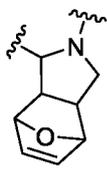
собой незамещенный .

24. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо А¹ представляет



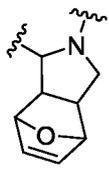
собой замещенный , который замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидроксигруппы, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила.

25. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо А¹ представляет



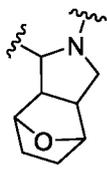
собой незамещенный .

26. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо А¹ представляет



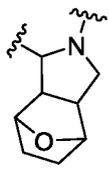
собой замещенный , который замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидроксигруппы, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила.

27. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо А¹ представляет



собой незамещенный .

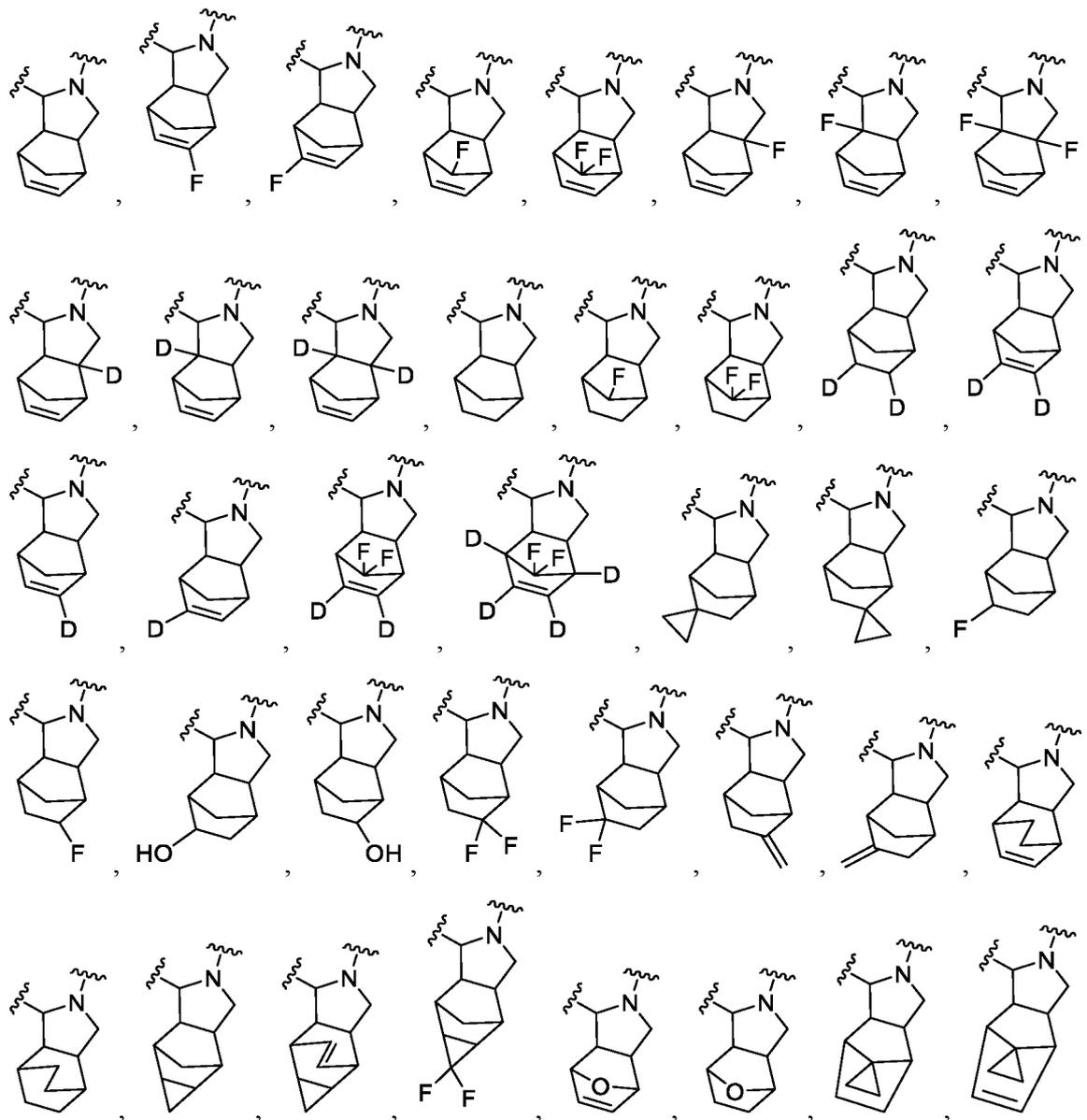
28. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором кольцо А¹ представляет

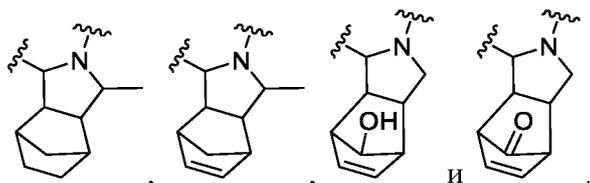


собой замещенный , который замещен одним или более фрагментами,

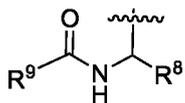
независимо выбранными из группы, состоящей из =O, =CH₂, дейтерия, галогена, гидроксигруппы, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила.

29. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором кольцо A¹ выбрано из группы, состоящей из:





30. Соединение по любому из пп. 1–29, в котором R^5 представляет собой



31. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой незамещенный C_{2-6} алкил.

32. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой замещенный C_{2-6} алкил.

33. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой незамещенный C_{2-6} алкенил.

34. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой замещенный C_{2-6} алкенил.

35. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой незамещенный C_{2-6} алкинил.

36. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой замещенный C_{2-6} алкинил.

37. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой незамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил.

38. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил.

39. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой незамещенный бициклический C_{5-8} циклоалкил.

40. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой замещенный бициклический C_{5-8} циклоалкил.

41. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой незамещенный моноциклический 4–6-членный гетероцикл.

42. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой замещенный моноциклический 4–6-членный гетероцикл.

43. Соединение по п. 30, в котором R^8 представляет собой незамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил(CH_2)–.

44. Соединение по любому из пп. 30–43, в котором R^9 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

45. Соединение по любому из пп. 30–43, в котором R^9 представляет собой замещенный C_{1-6} алкил.

46. Соединение по любому из пп. 30–43, в котором R^9 представляет собой незамещенный C_{1-6} галогеналкил.

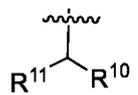
47. Соединение по любому из пп. 30–43, в котором R^9 представляет собой замещенный C_{1-6} галогеналкил.

48. Соединение по любому из пп. 30–43, в котором R^9 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил.

49. Соединение по любому из пп. 30–43, в котором R^9 представляет собой незамещенный или замещенный бициклический C_{5-6} циклоалкил.

50. Соединение по любому из пп. 30–43, в котором R^9 представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил или незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл.

51. Соединение по любому из пп. 1–29, в котором R^5 представляет собой



52. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой незамещенный C_{2-6} алкил.

53. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой замещенный C_{2-6} алкил.

54. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой незамещенный C_{2-6} алкенил.

55. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой замещенный C_{2-6} алкенил.

56. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой незамещенный C_{2-6} алкинил.

57. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой замещенный C_{2-6}

алкинил.

58. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой незамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил.

59. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил.

60. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой незамещенный бициклический C_{5-8} циклоалкил.

61. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой замещенный бициклический C_{5-8} циклоалкил.

62. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой незамещенный моноциклический 4–6-членный гетероциклил.

63. Соединение по п. 51, в котором R^{10} представляет собой замещенный моноциклический 4–6-членный гетероциклил.

64. Соединение по п. 51, в котором R^8 представляет собой незамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил(CH_2)–.

65. Соединение по любому из пп. 51–64, в котором R^{11} представляет собой –необязательно замещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил.

66. Соединение по любому из пп. 51–64, в котором R^{11} представляет собой –(NH)–необязательно замещенный 5–6-членный моноциклический гетероарил.

67. Соединение по любому из пп. 51–64, в котором R^{11} представляет собой обязательно замещенный моноциклический гетероциклил.

68. Соединение по любому из пп. 51–64, в котором R^{11} представляет собой –O–необязательно замещенный алкил.

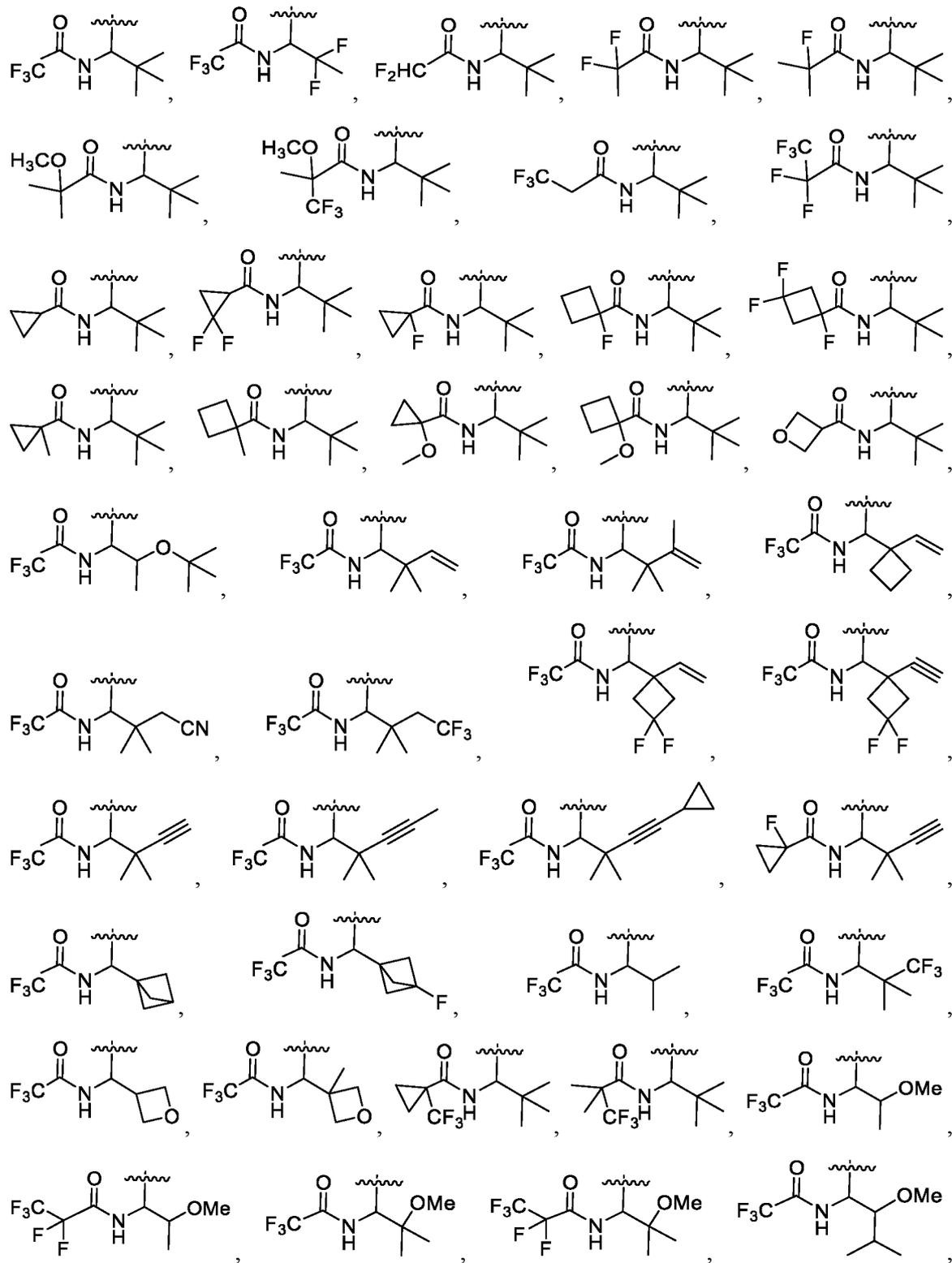
69. Соединение по любому из пп. 51–64, в котором R^{11} представляет собой –O–необязательно замещенный циклоалкил.

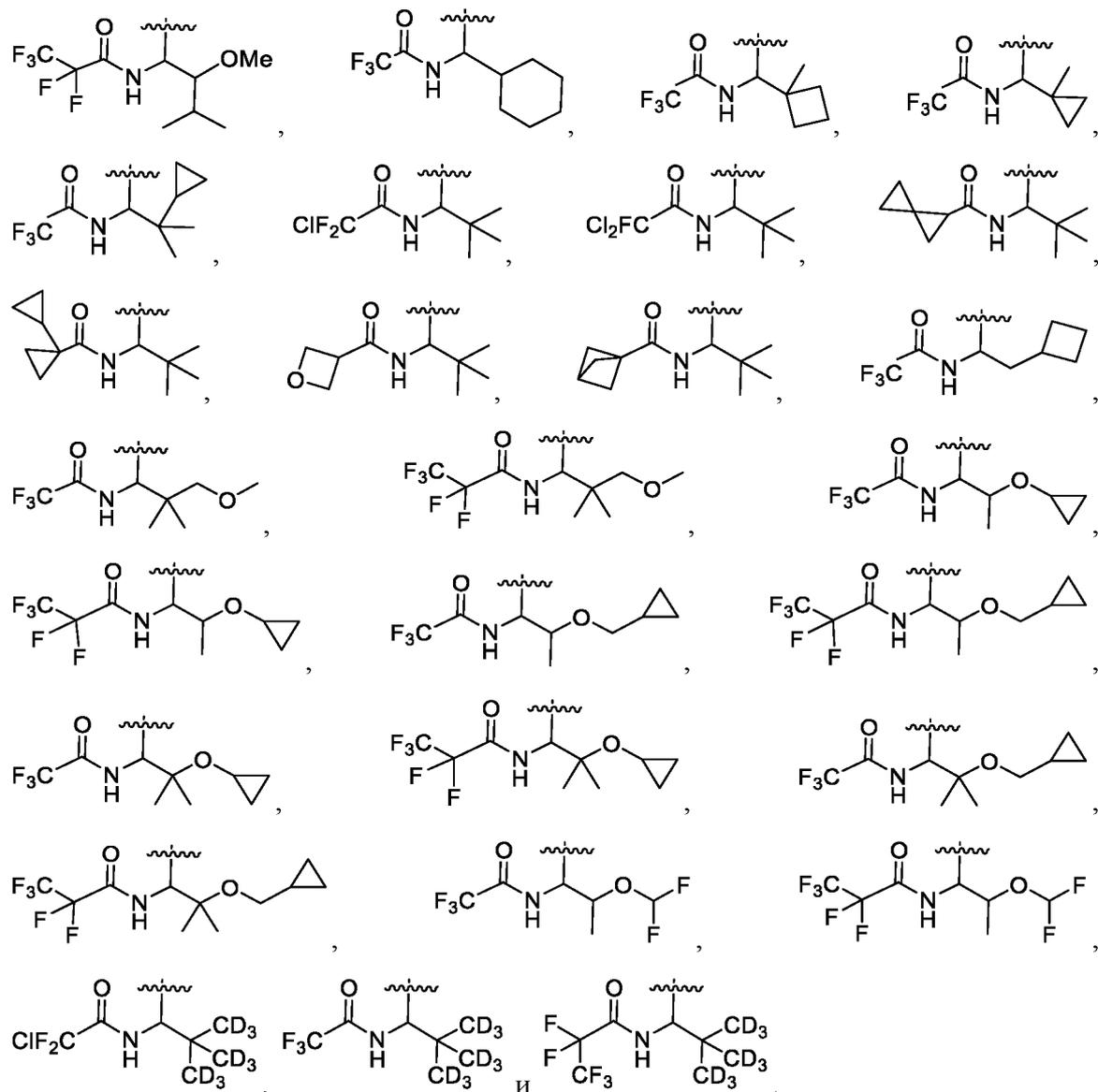
70. Соединение по любому из пп. 51–64, в котором R^{11} представляет собой –O–необязательно замещенный циклоалкил(C_{1-4} алкил).

71. Соединение по любому из пп. 1–29, в котором R^5 представляет собой замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил.

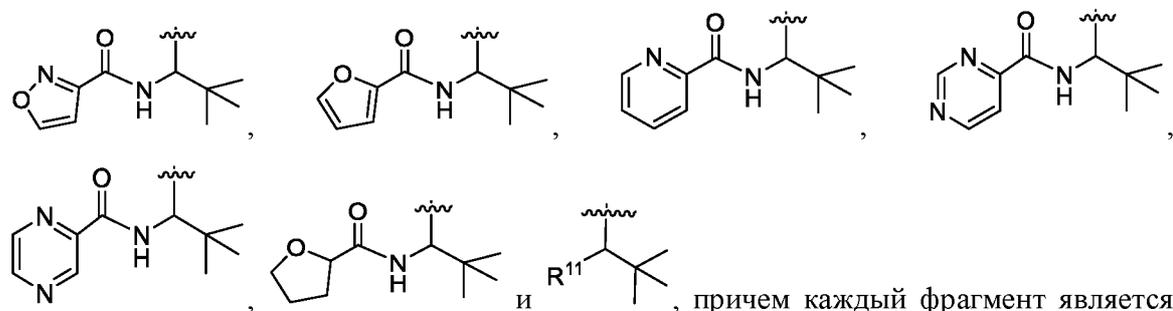
72. Соединение по любому из пп. 1–29, в котором R^5 представляет собой замещенный 4–6-членный моноциклический гетероциклил.

73. Соединение по любому из пп. 1–29, в котором R⁵ выбран из группы, состоящей из:





74. Соединение по любому из пп. 1–29, в котором R^5 выбран из группы, состоящей из:



незамещенным или замещенным.

75. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 представляет собой незамещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).

76. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 представляет собой замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).

77. Соединение по п. 75 или 76, причем моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил) представляет собой 5-членный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).

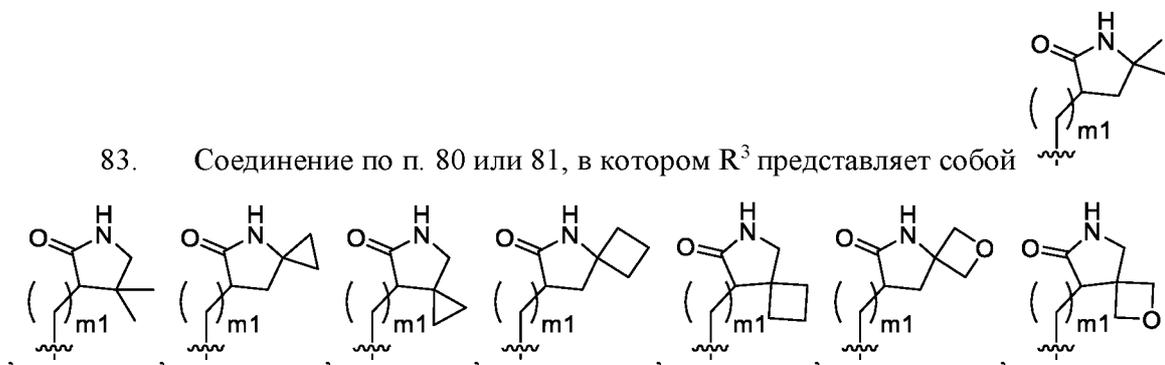
78. Соединение по п. 75 или 76, причем моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил) представляет собой 6-членный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).

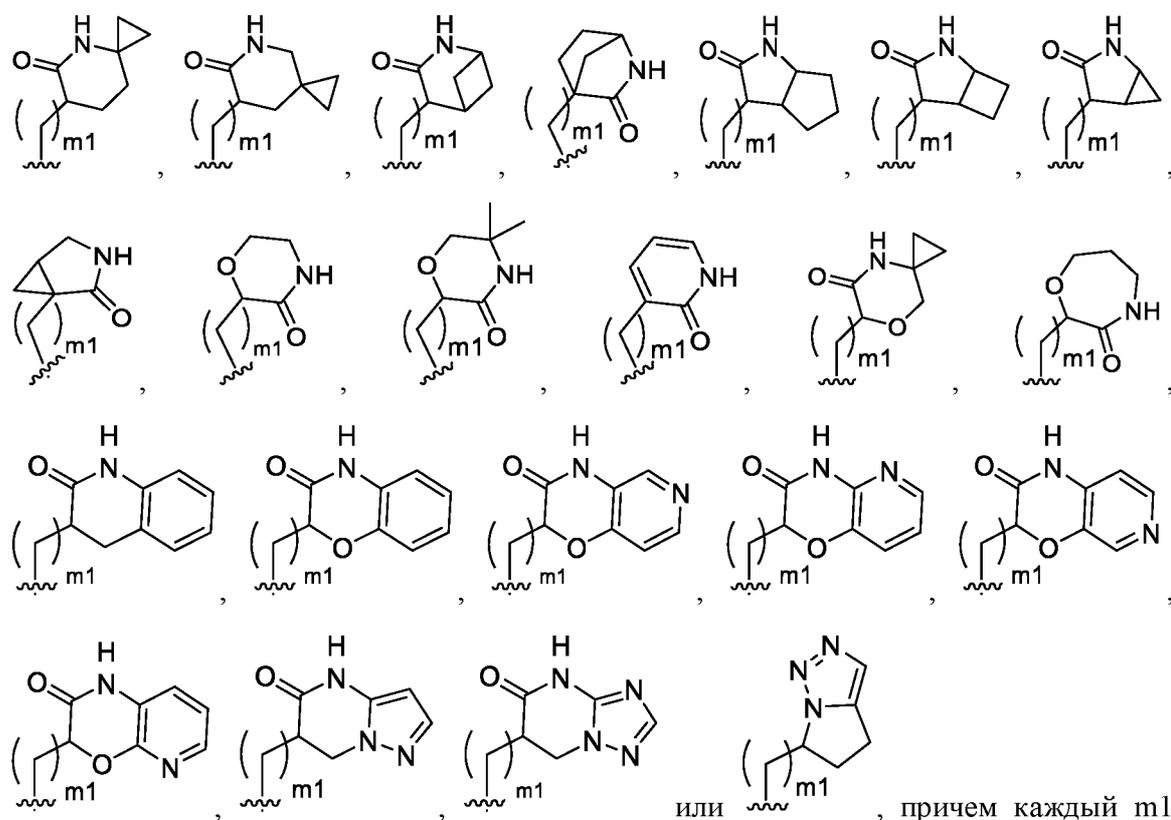
79. Соединение по п. 75 или 76, причем моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил) представляет собой азепан-2-он(C_{1-4} алкил), имидазолидин-2-он(C_{1-4} алкил), тетрагидропиримидин-2-он(C_{1-4} алкил), пирролидин-2-он(C_{1-4} алкил), пиперидин-2-он(C_{1-4} алкил), пиразолидин-3-он(C_{1-4} алкил), морфолин-3-он(C_{1-4} алкил), оксазолидин-4-он(C_{1-4} алкил), 1,4-оксазепан-3-он(C_{1-4} алкил) или морфолин-3-он(C_{1-4} алкил).

80. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 представляет собой незамещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).

81. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 представляет собой замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).

82. Соединение по п. 80 или 81, в котором бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил) представляет собой 9-членный или 10-членный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).



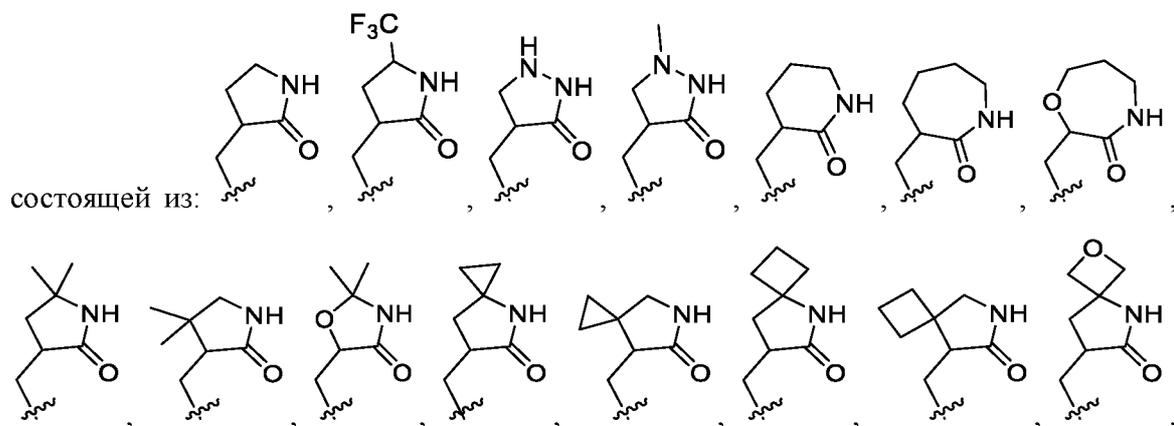


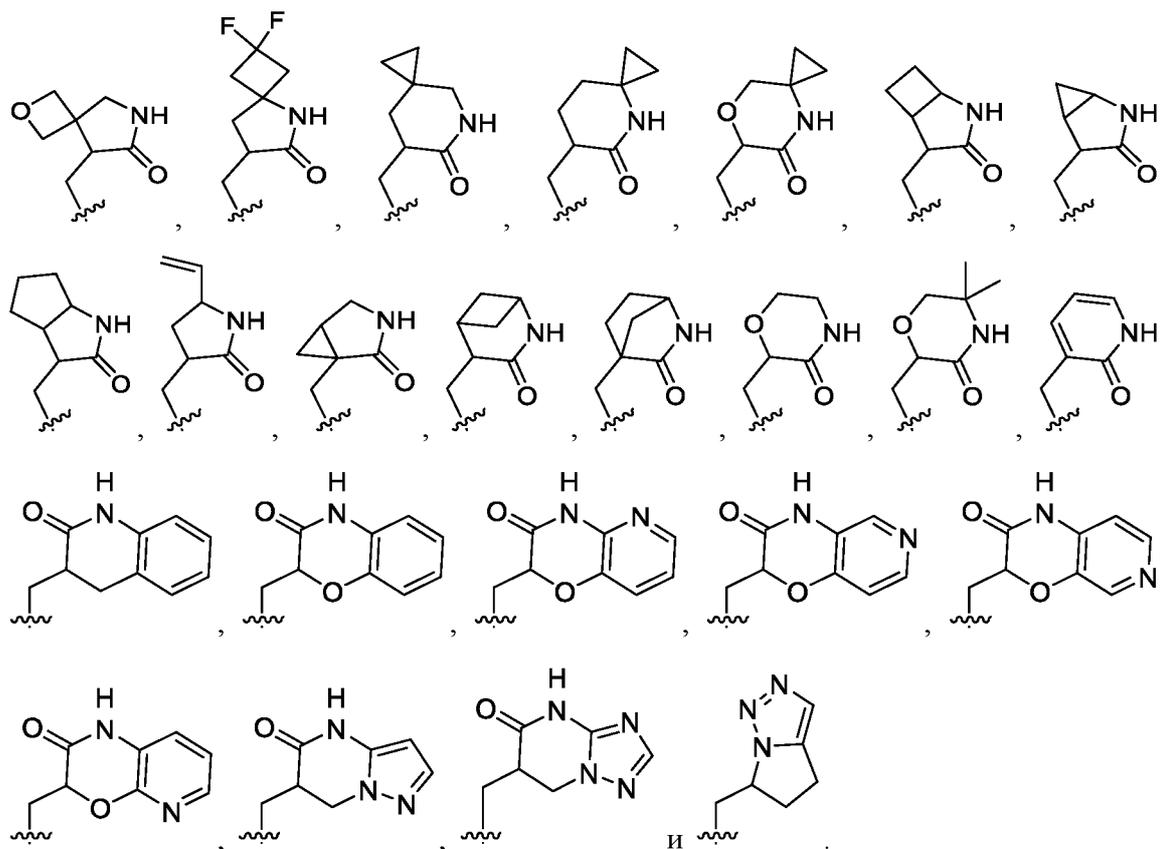
независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4.

84. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 представляет собой незамещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил).

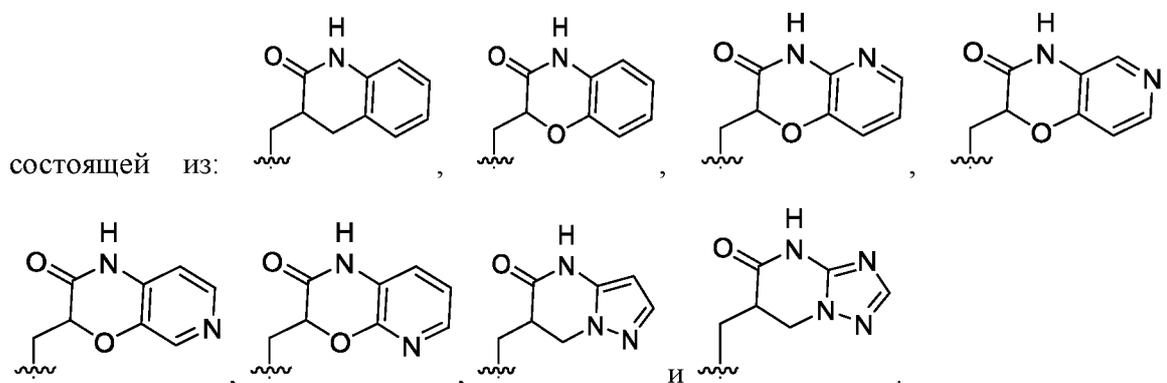
85. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 представляет собой замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил).

86. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 выбран из группы,

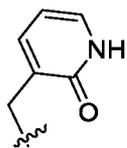




87. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 выбран из группы,



88. Соединение по любому из пп. 1–74, в котором R^3 представляет собой



89. Соединение по любому из пп. 1–88, в котором R^2 представляет собой водород.

90. Соединение по любому из пп. 1–88, в котором R^2 представляет собой дейтерий.

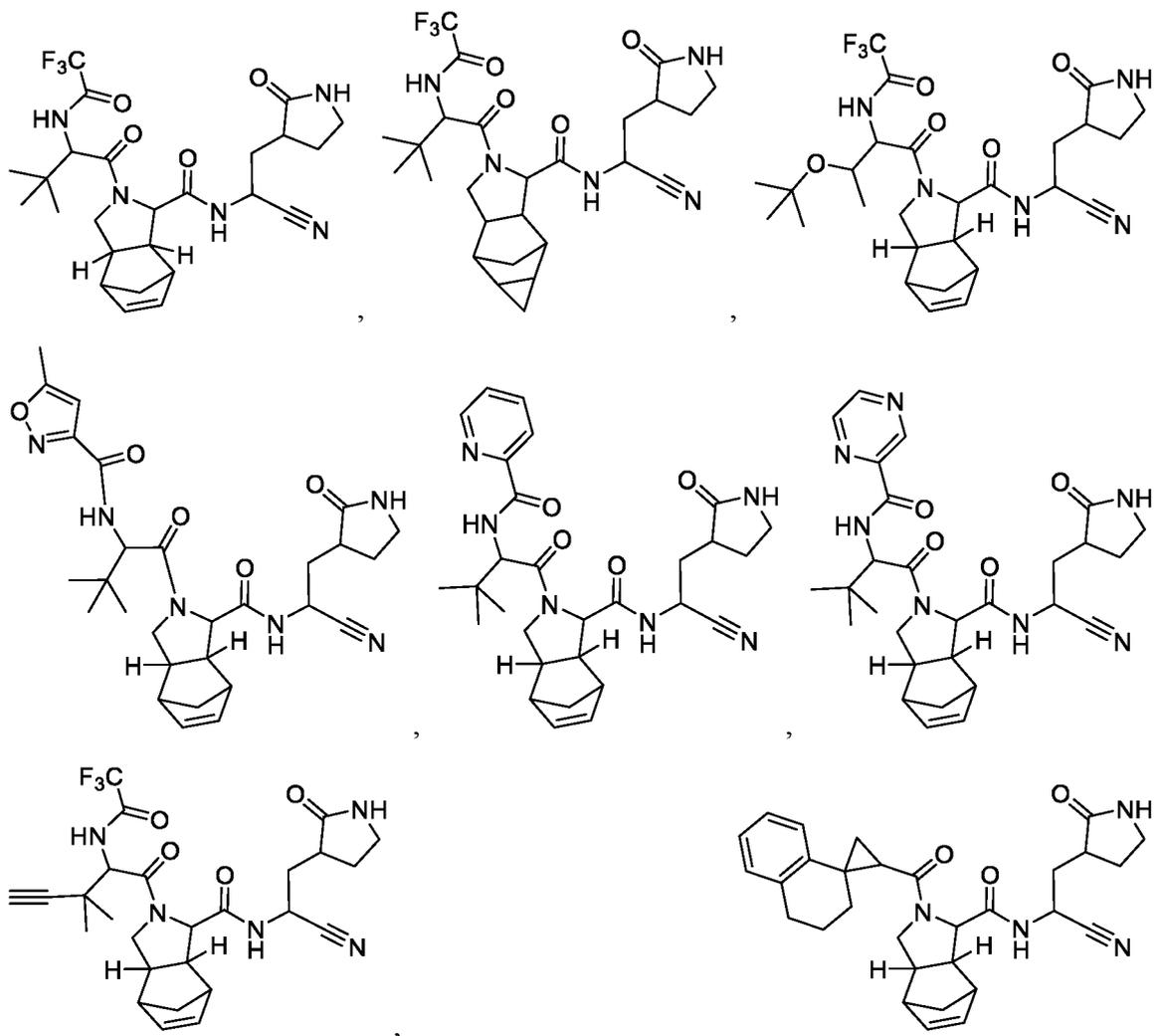
91. Соединение по любому из пп. 1–88, в котором R^2 представляет собой галоген.

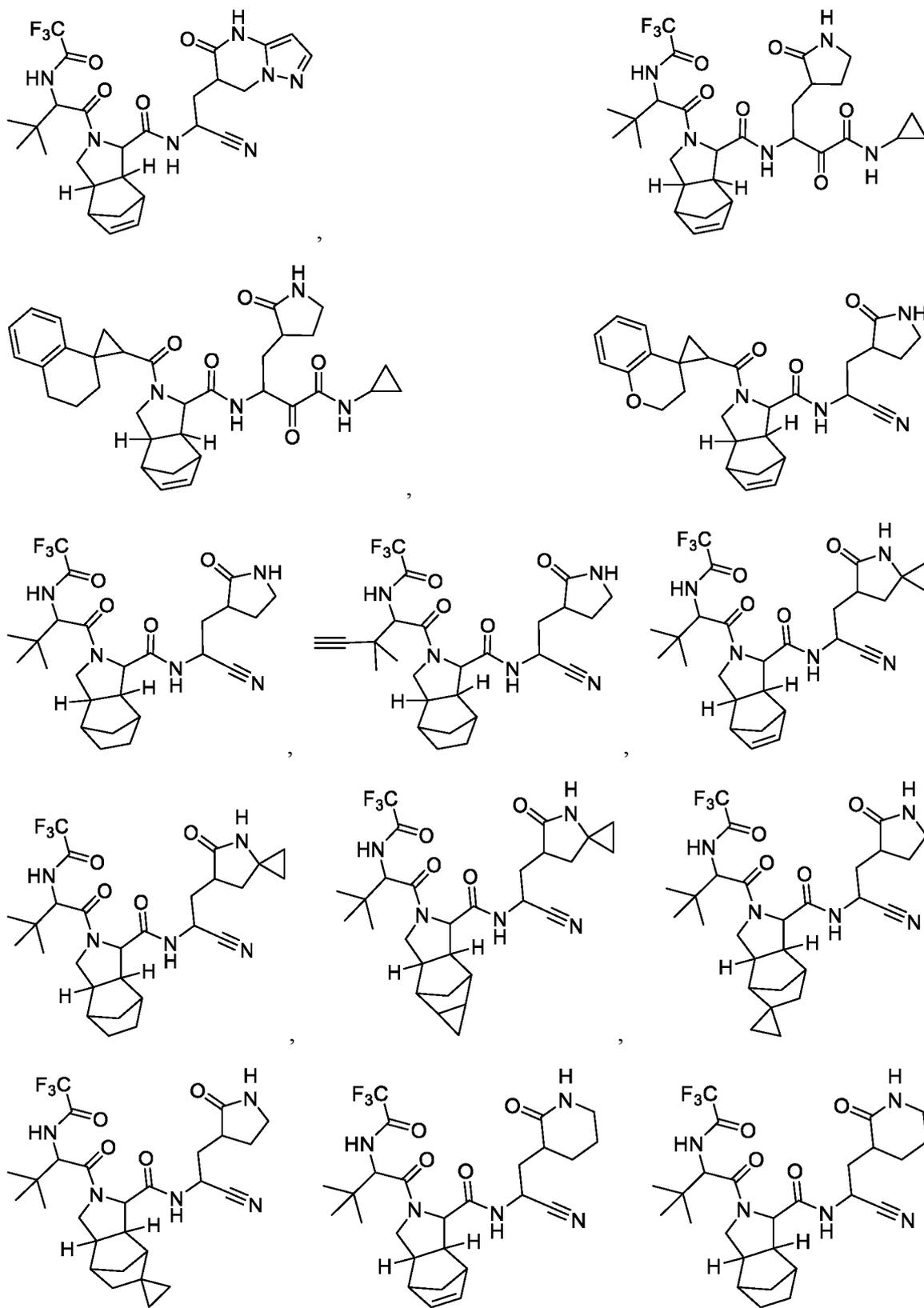
92. Соединение по любому из пп. 1–91, в котором R^4 представляет собой водород.

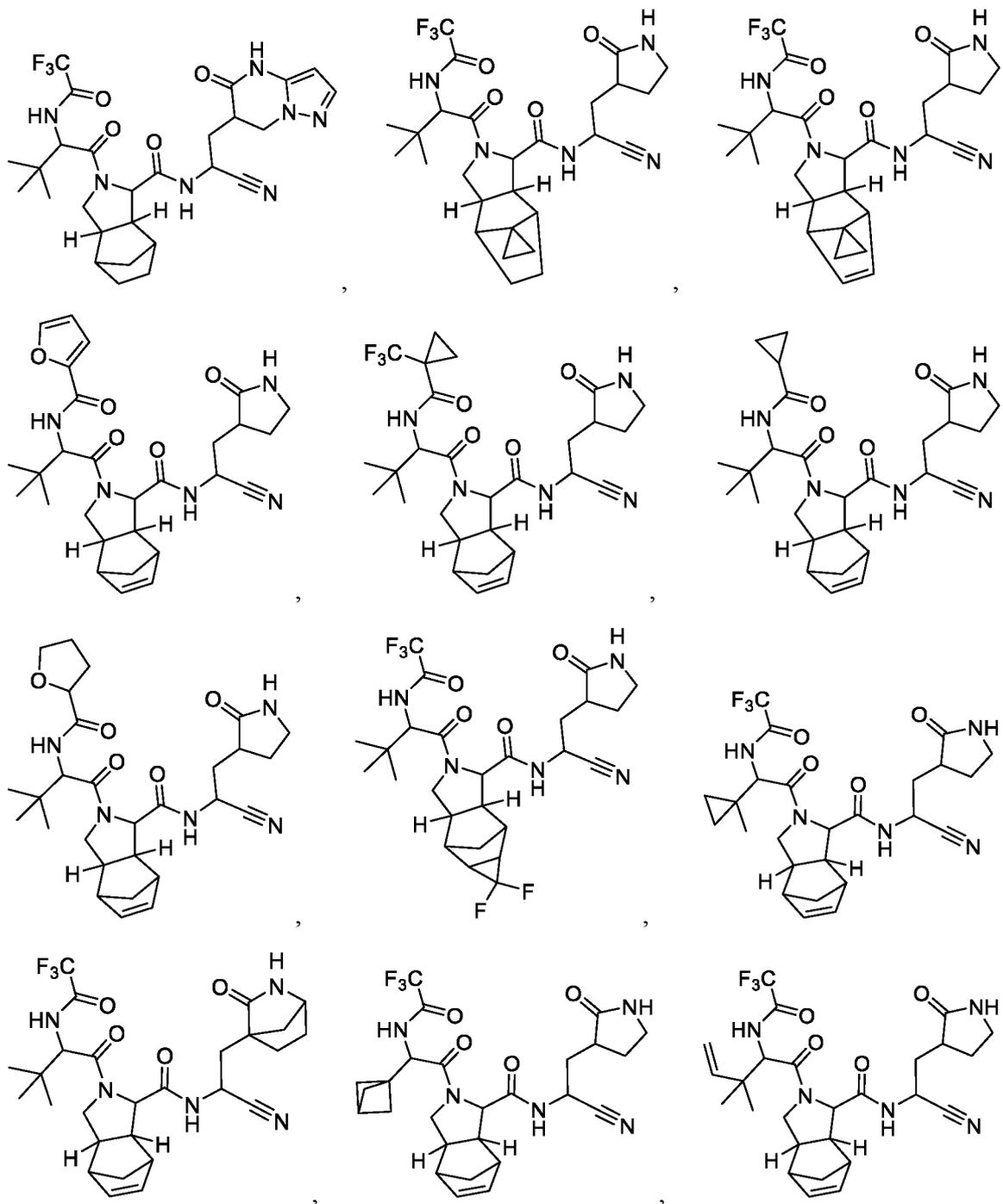
93. Соединение по любому из пп. 1–91, в котором R^4 представляет собой дейтерий.

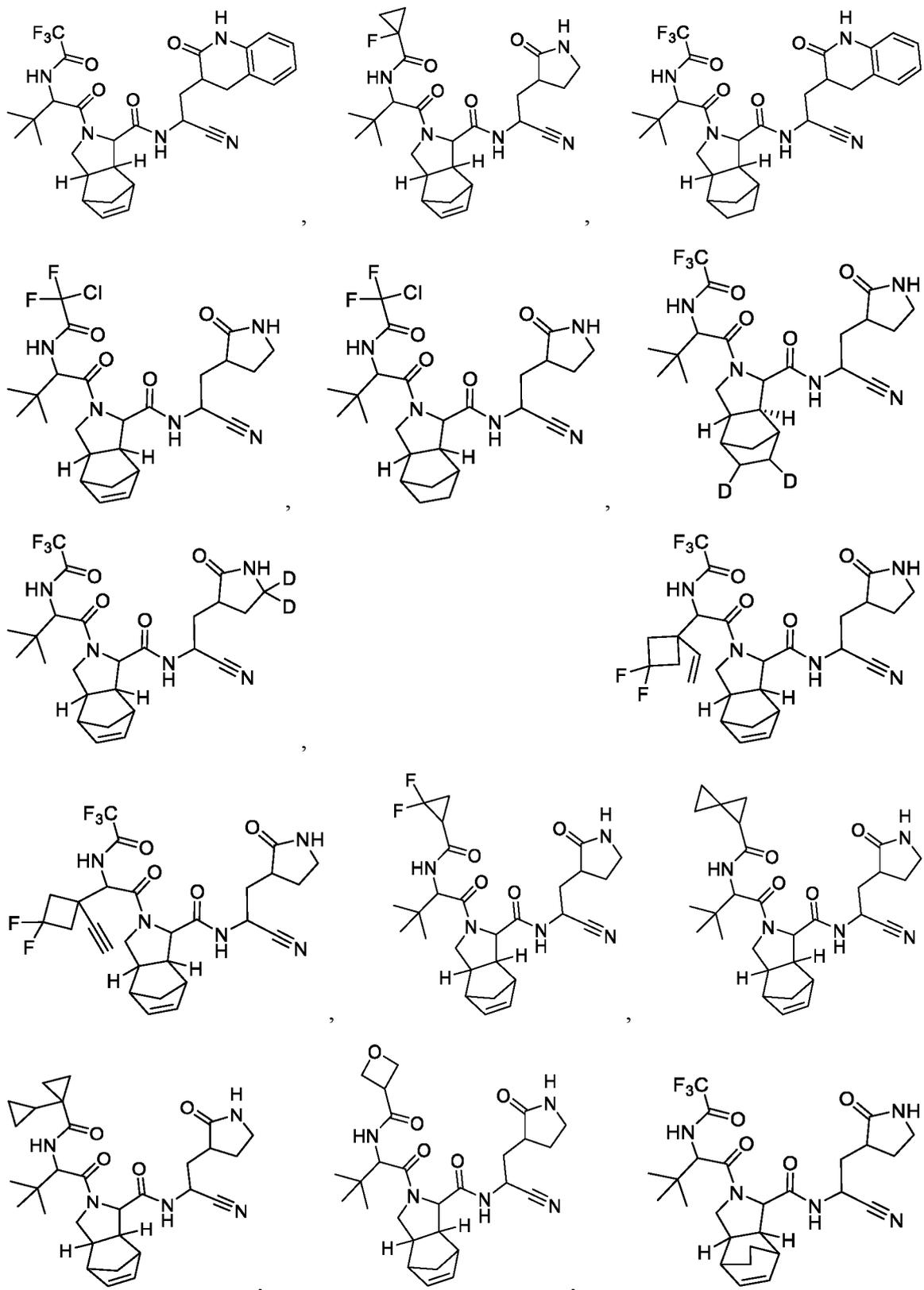
94. Соединение по любому из пп. 1–91, в котором R^4 представляет собой галоген.

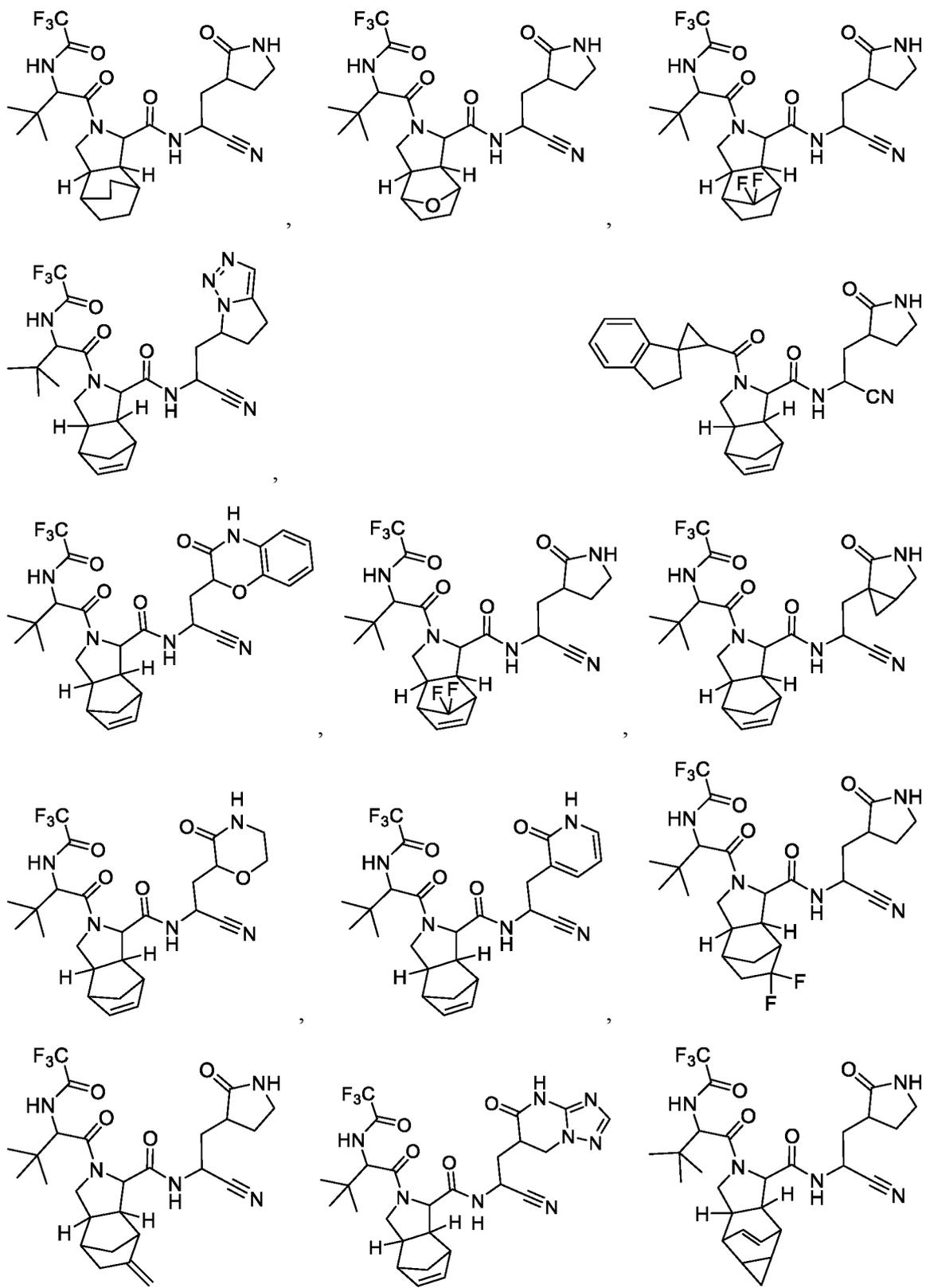
95. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

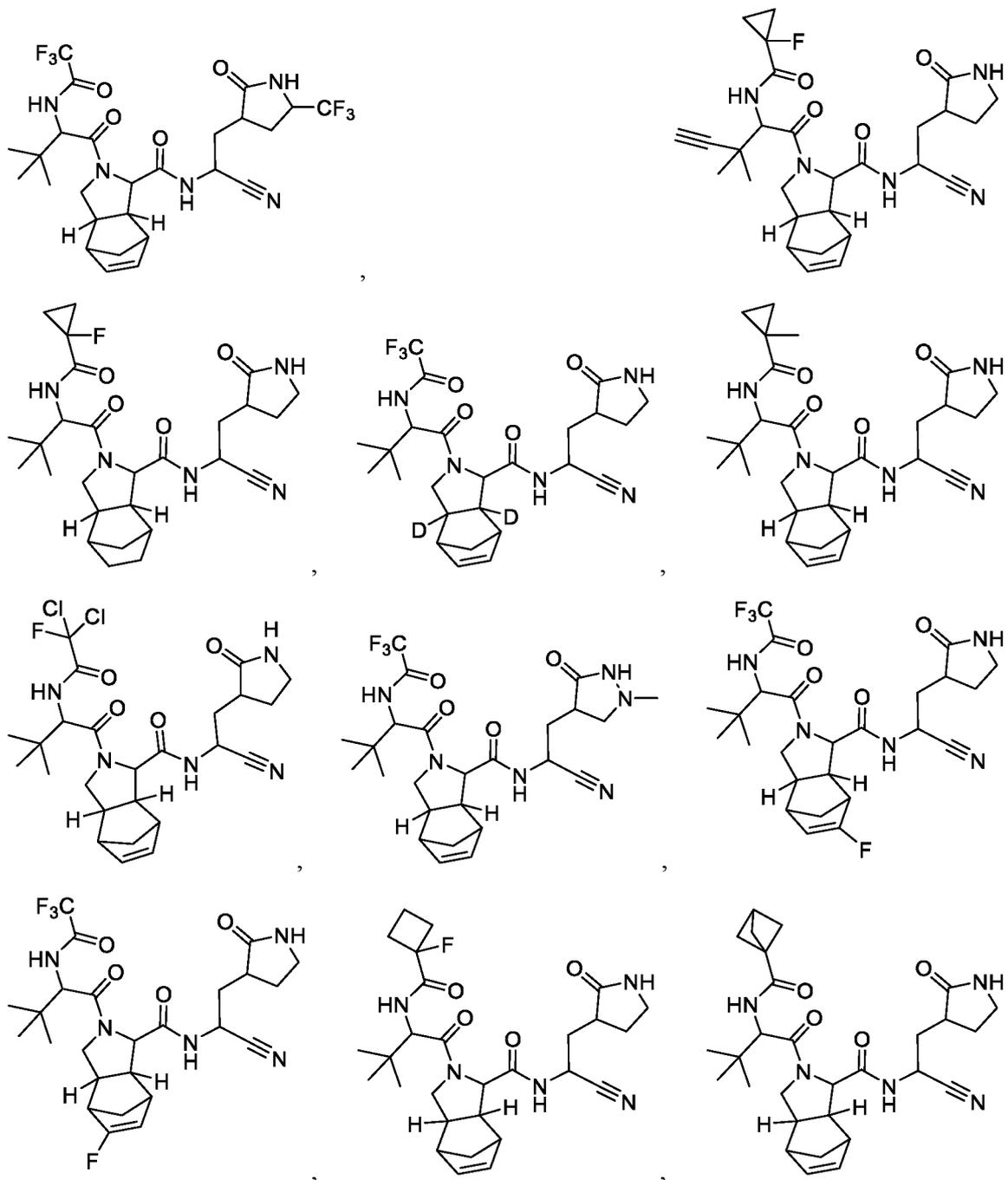


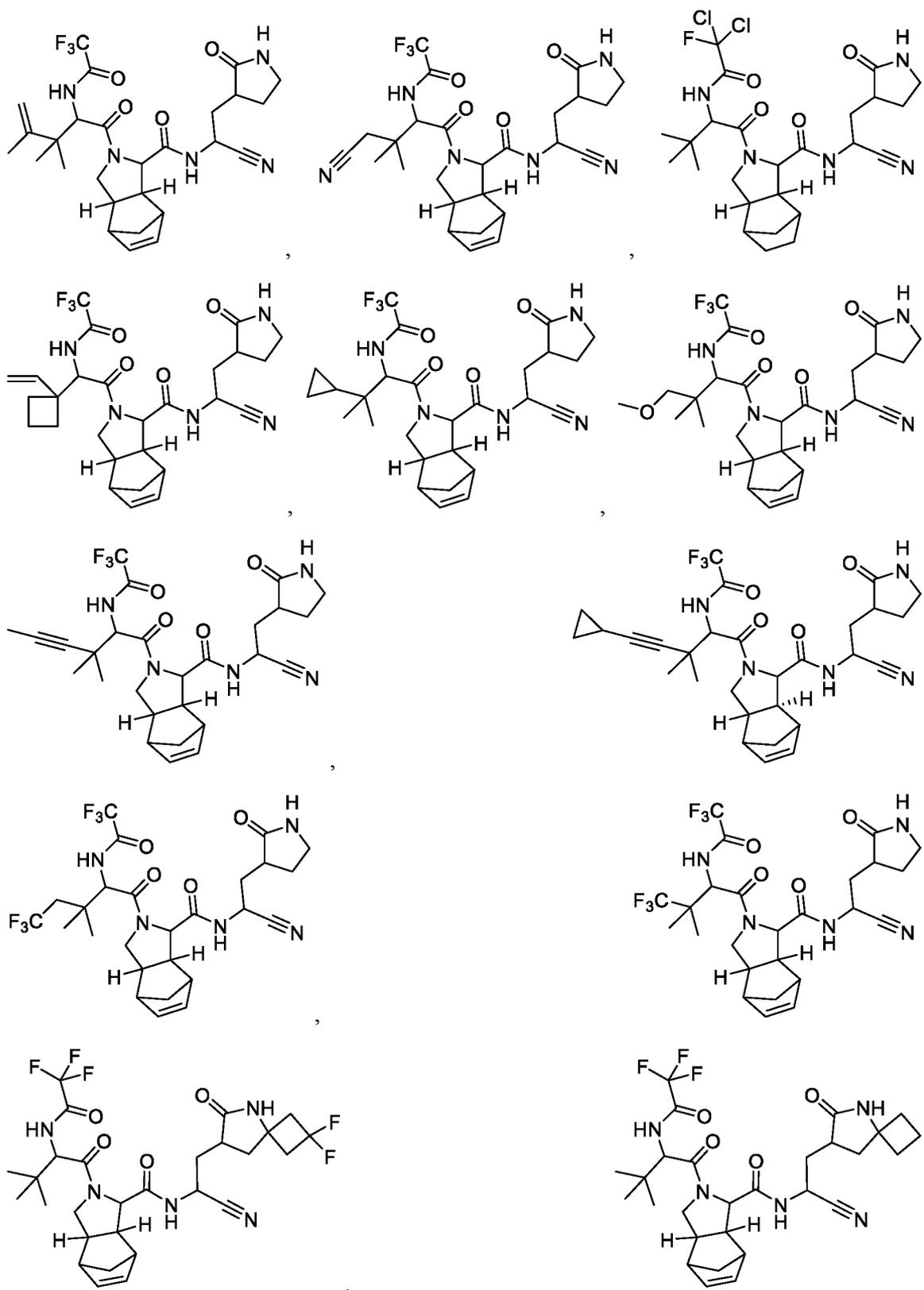


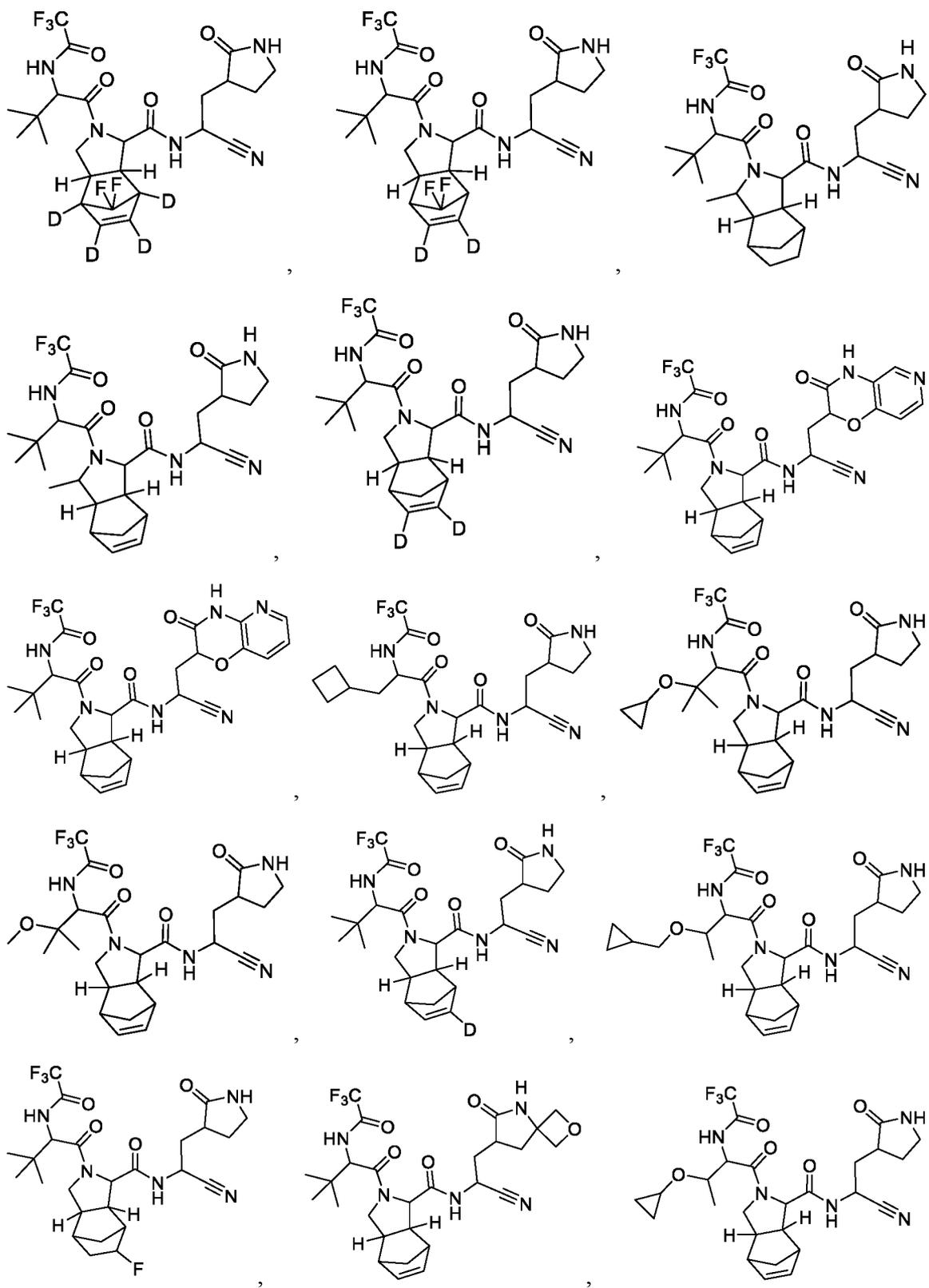


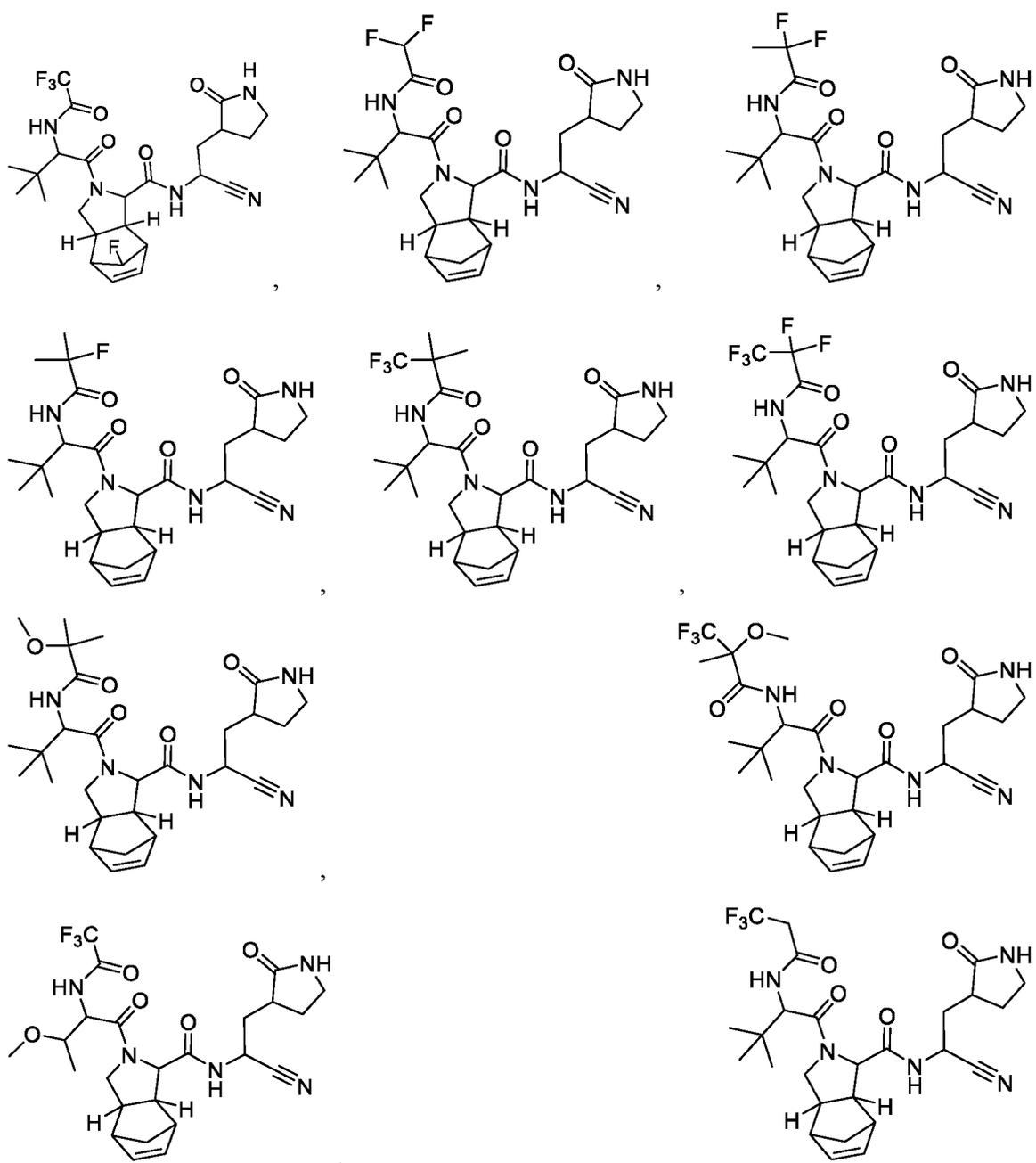


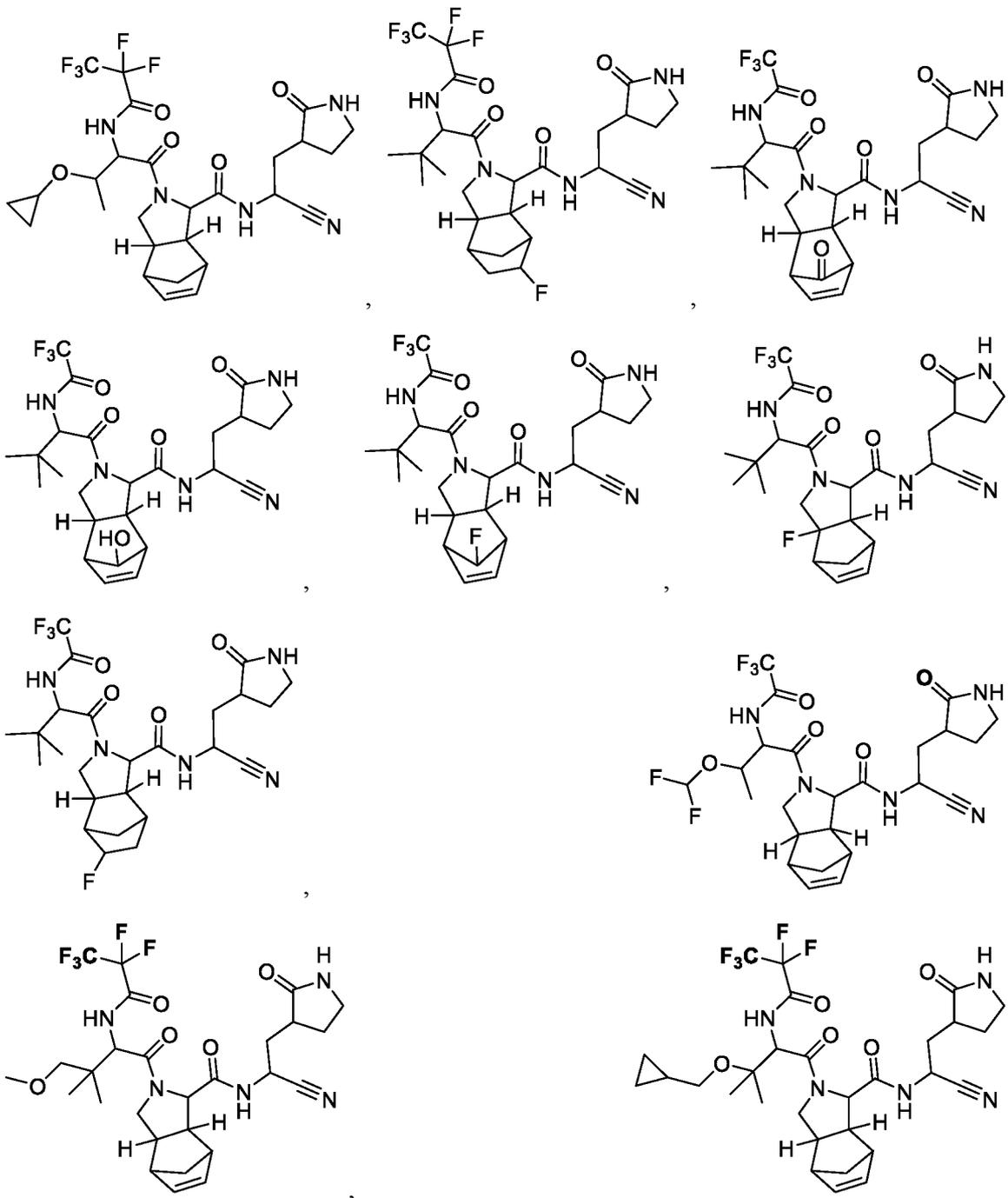


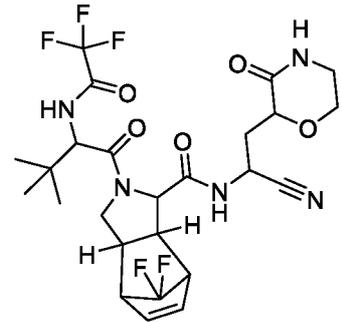
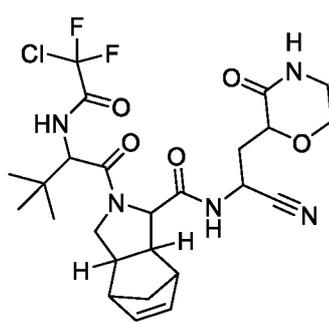
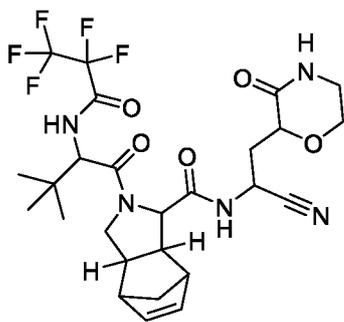
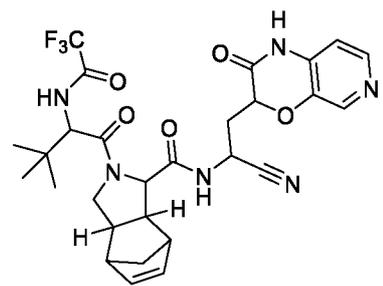
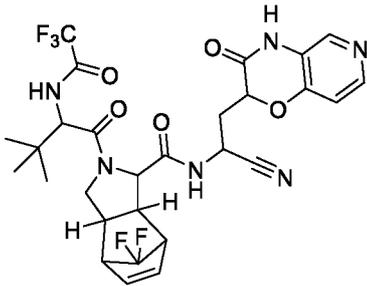
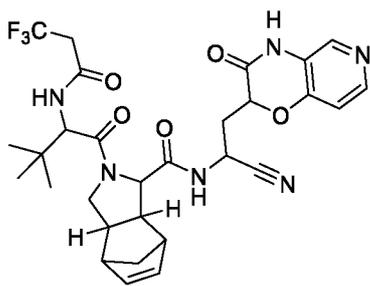
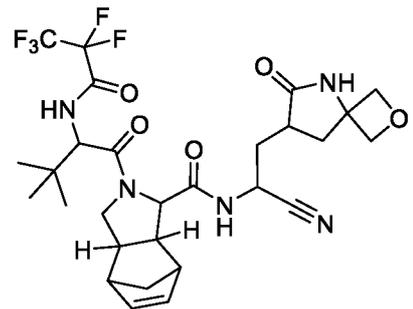
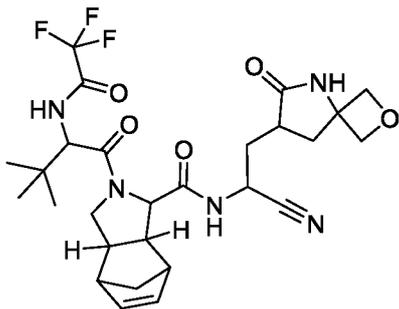
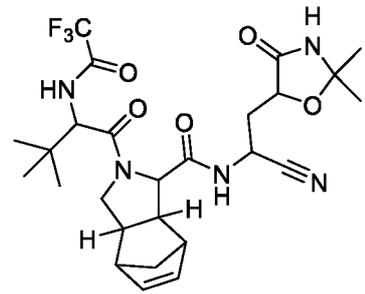
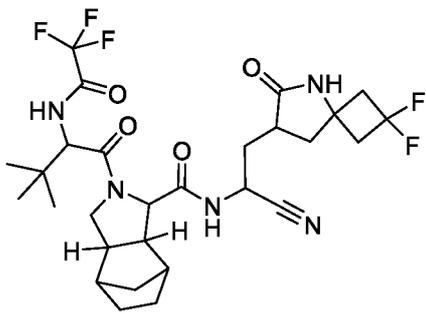


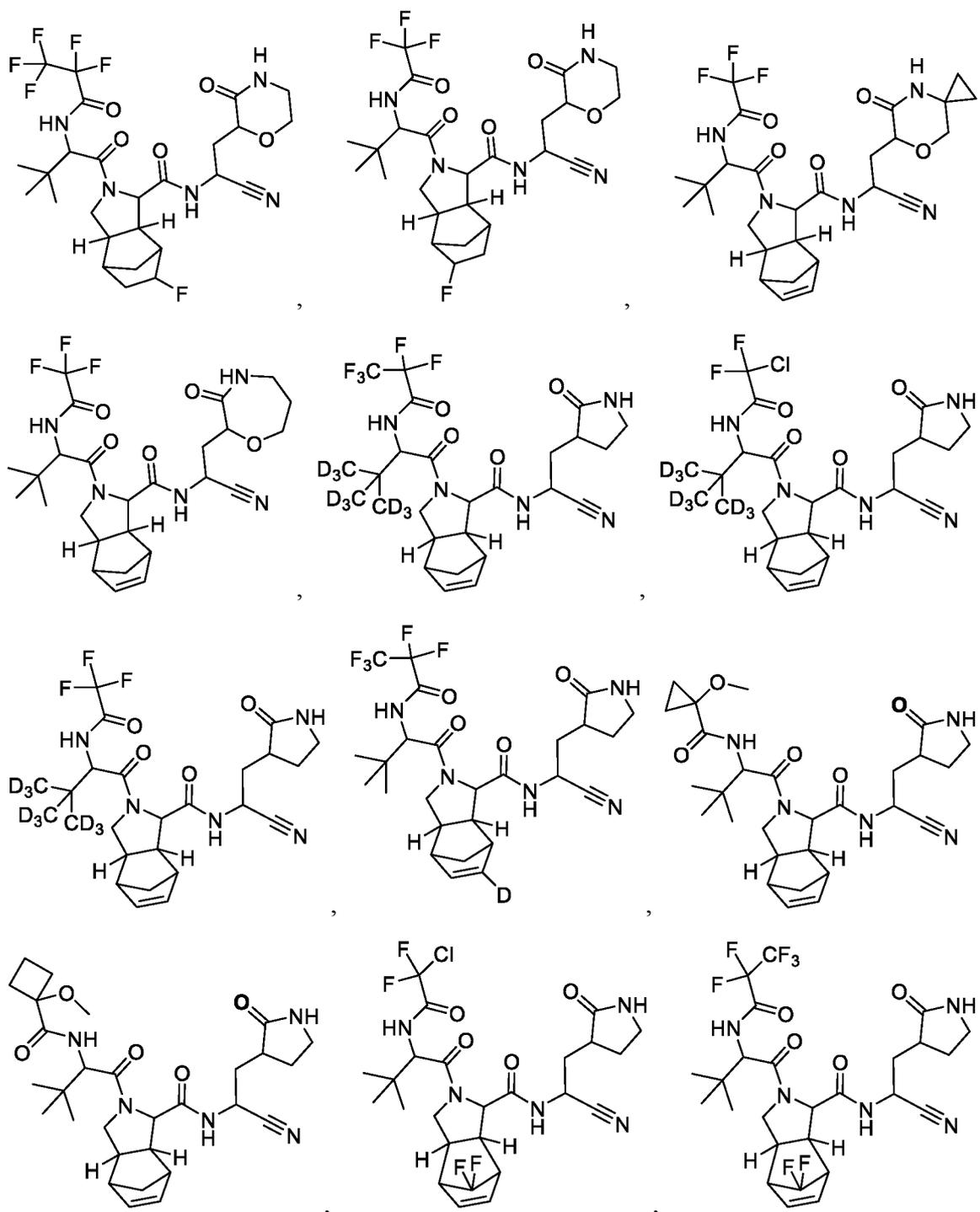


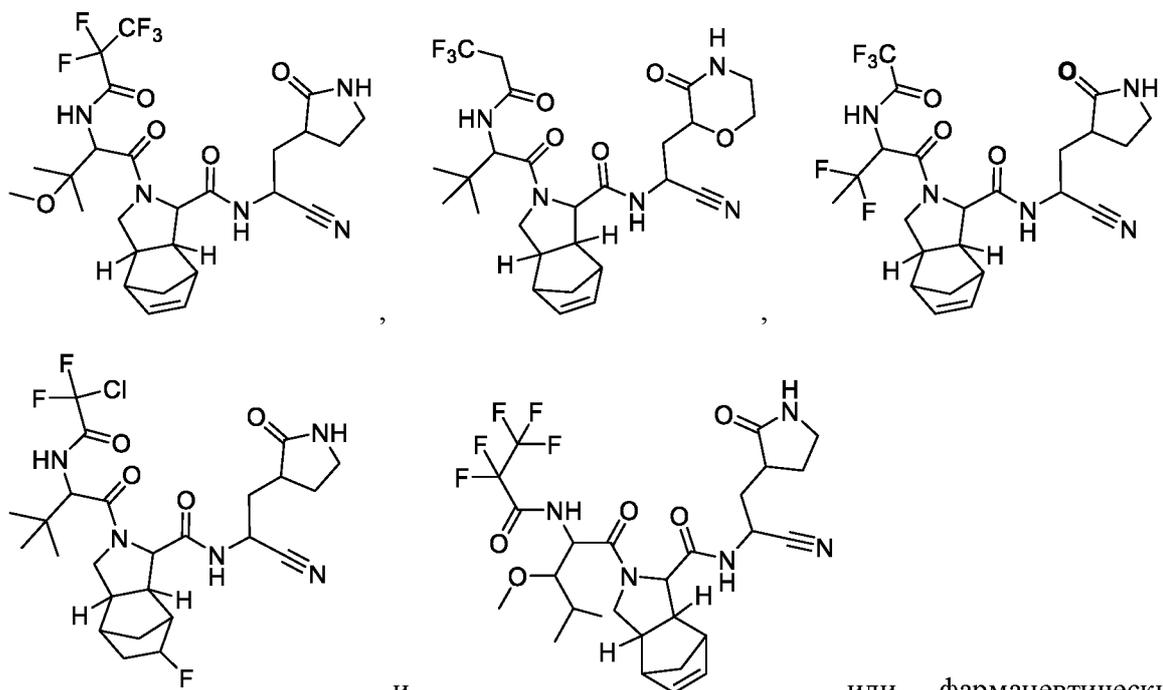










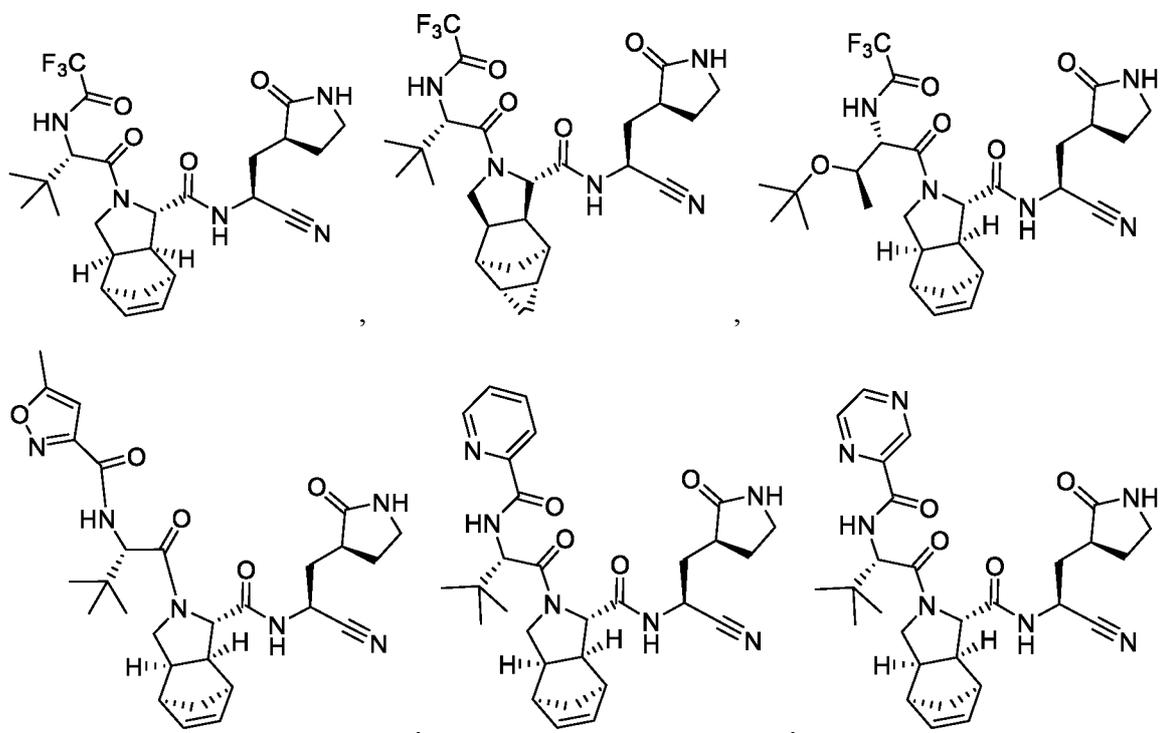


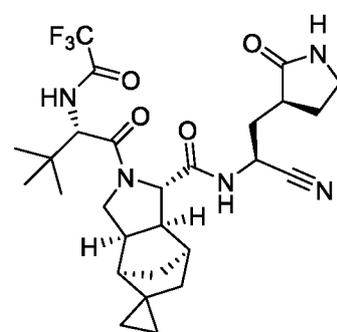
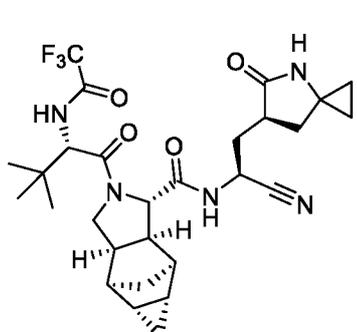
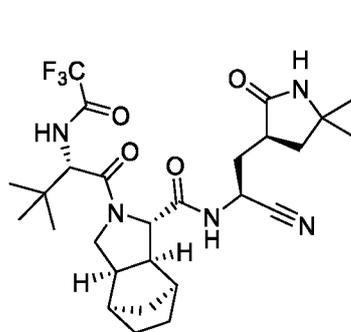
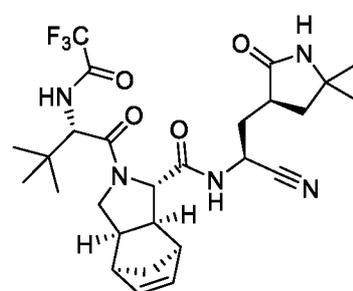
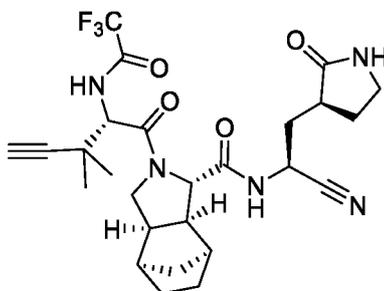
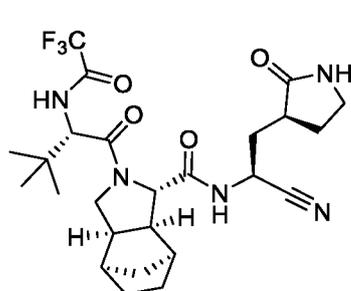
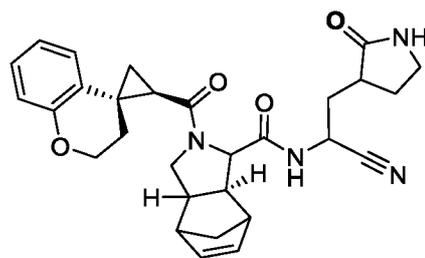
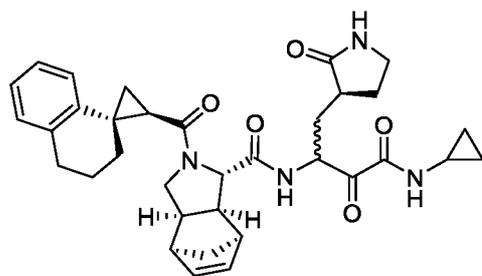
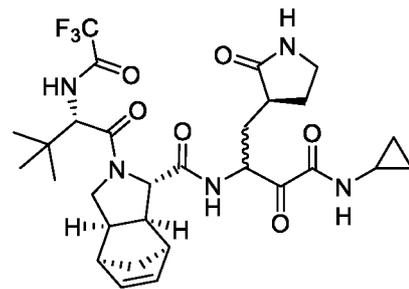
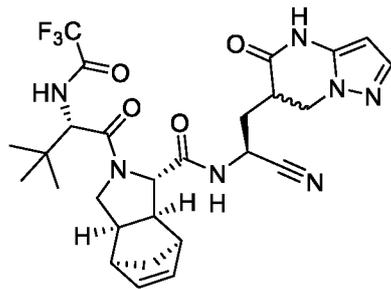
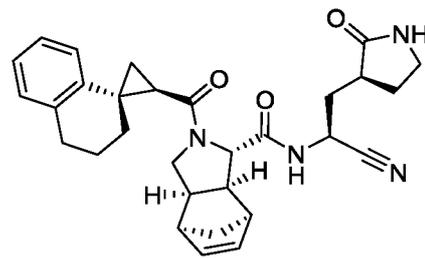
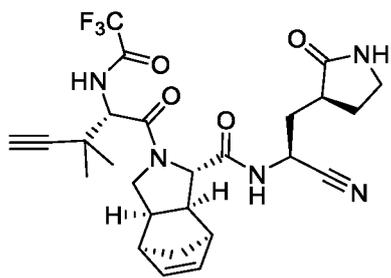
и

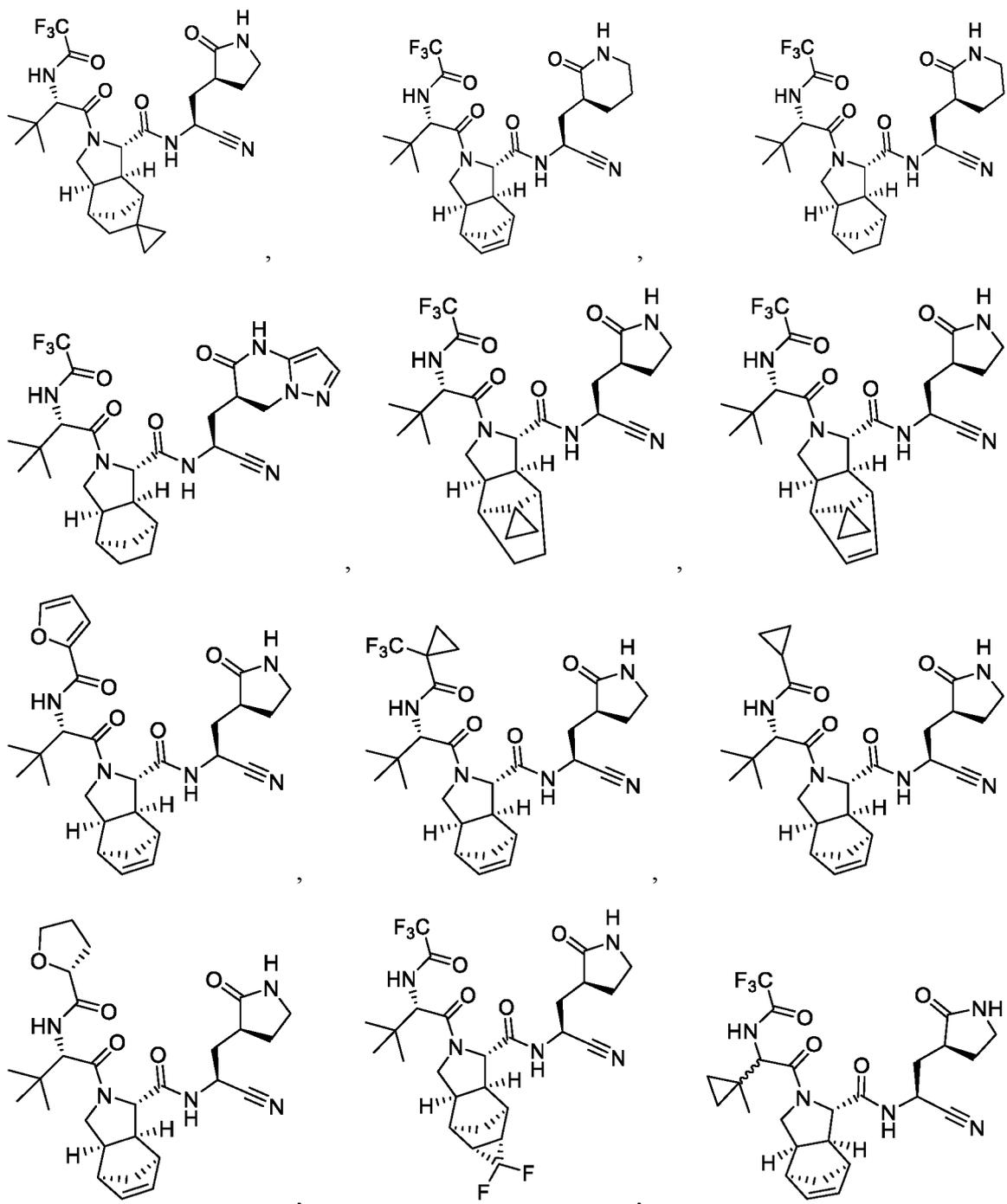
или фармацевтически

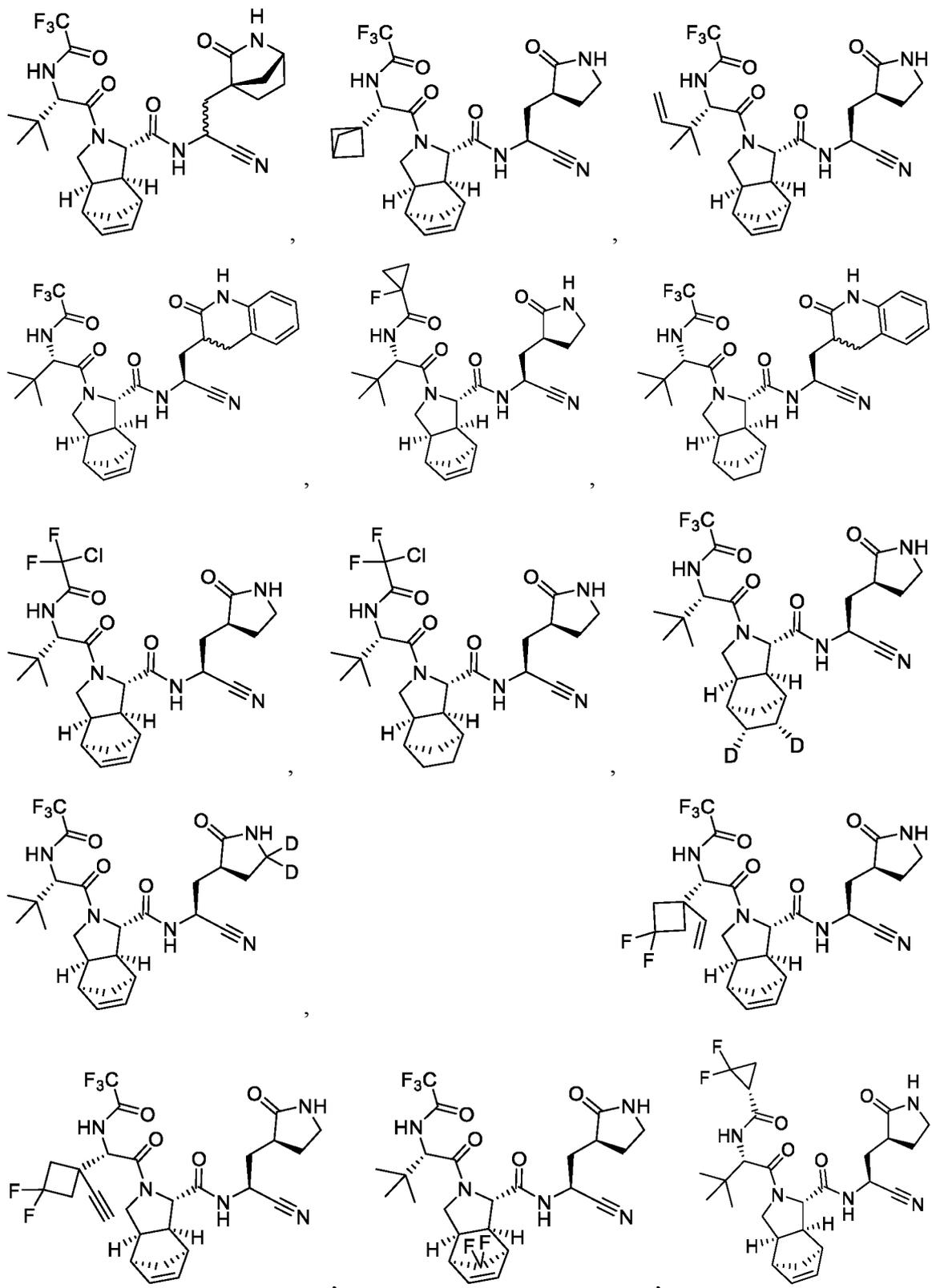
приемлемая соль любого из вышеуказанных.

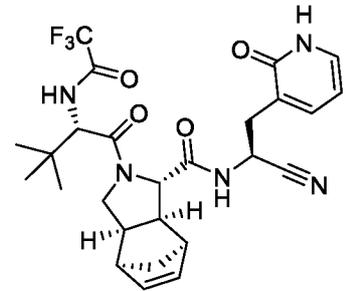
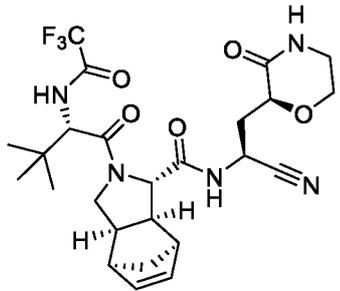
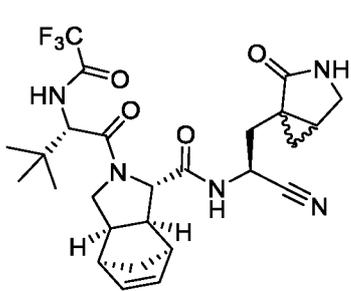
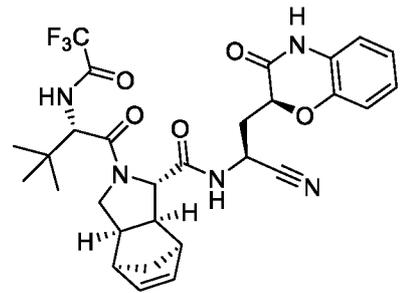
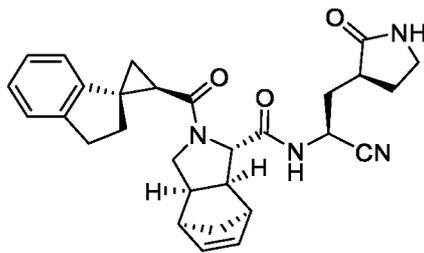
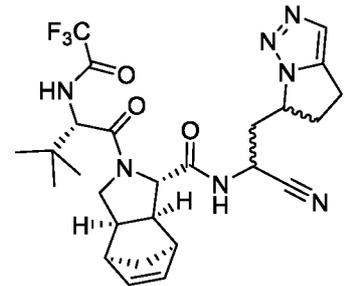
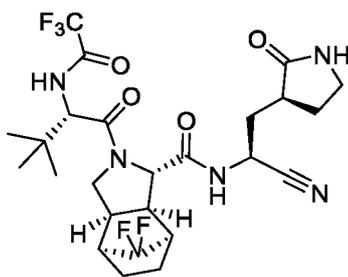
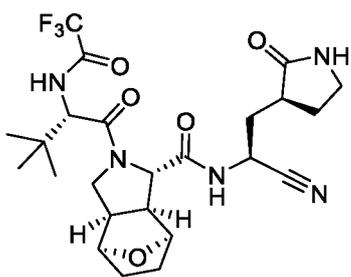
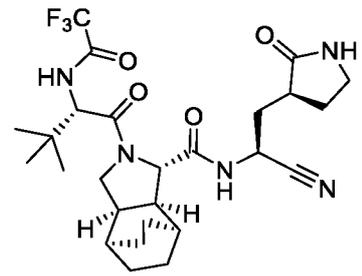
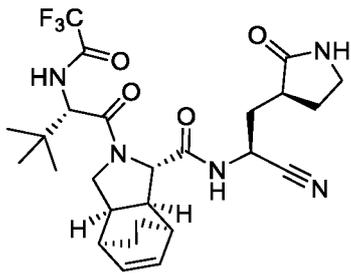
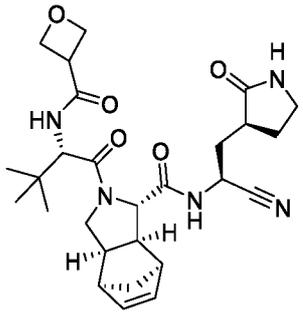
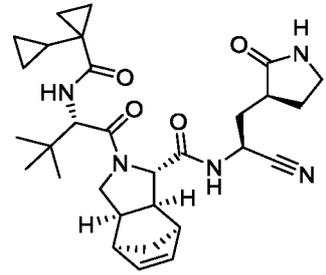
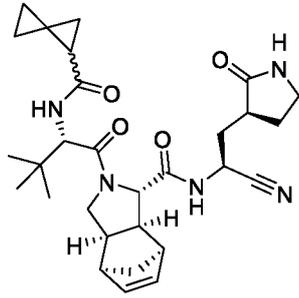
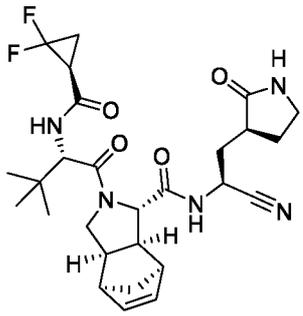
96. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

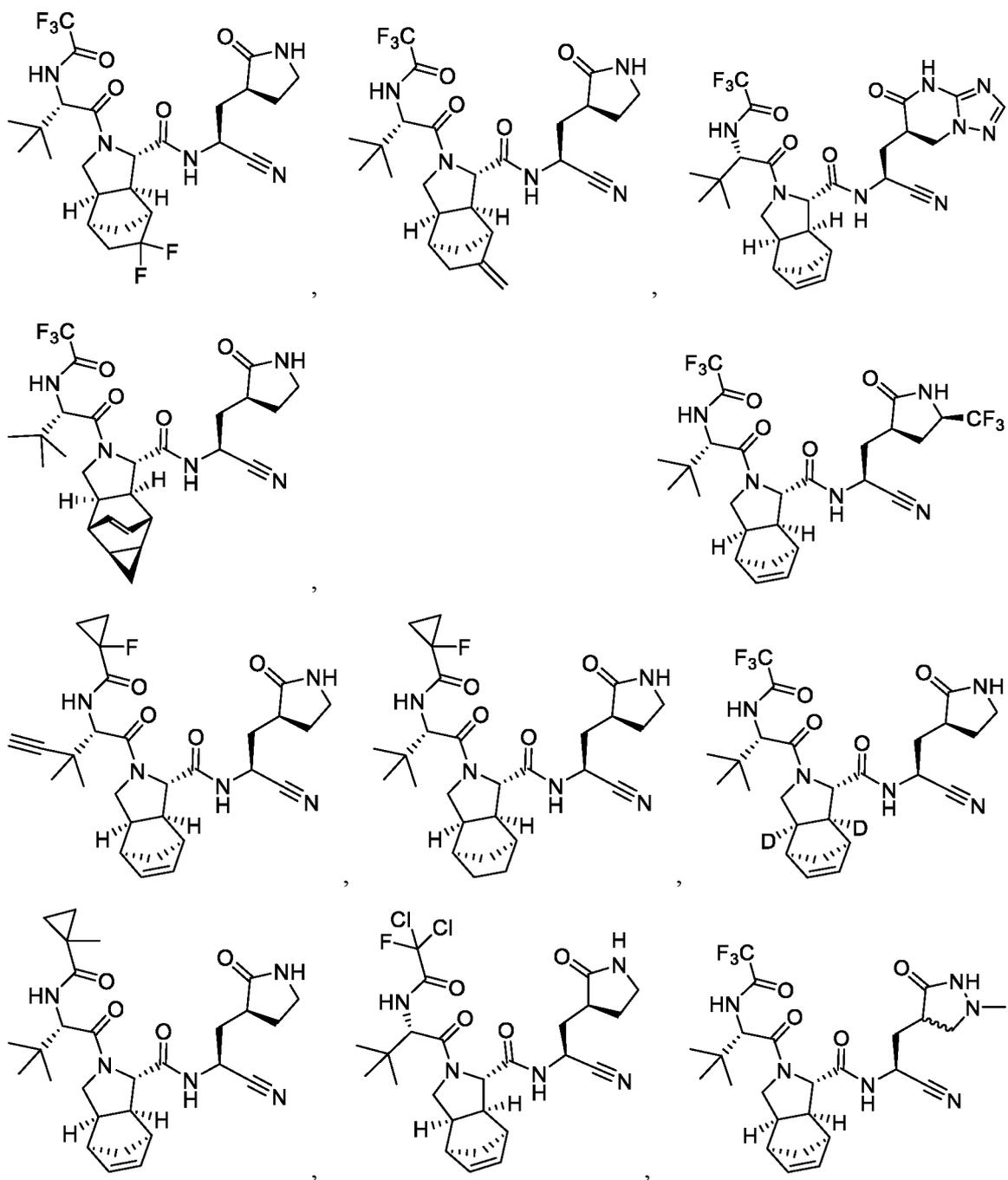


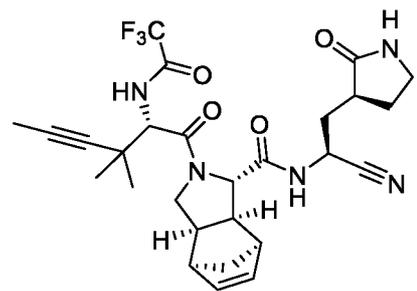
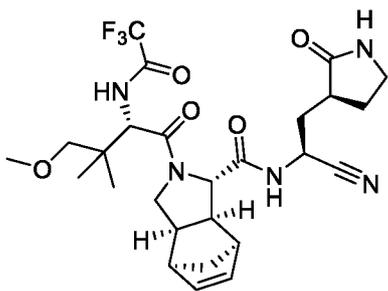
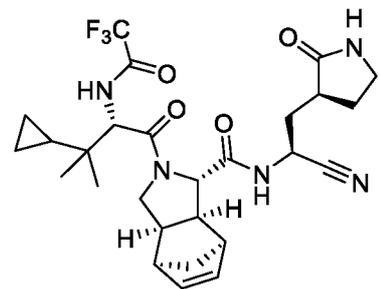
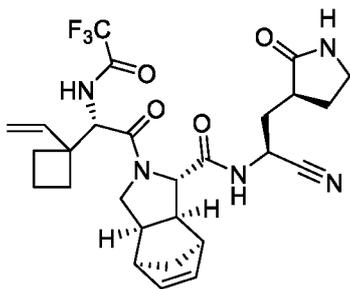
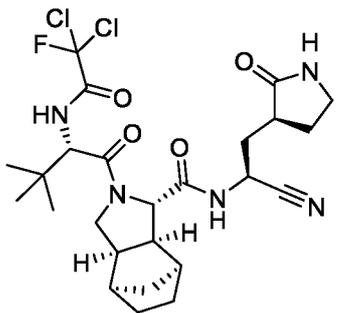
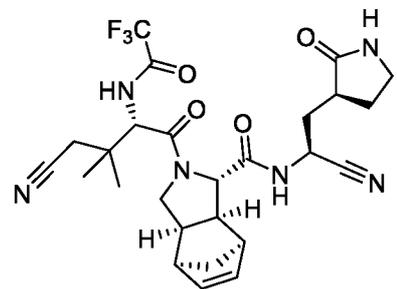
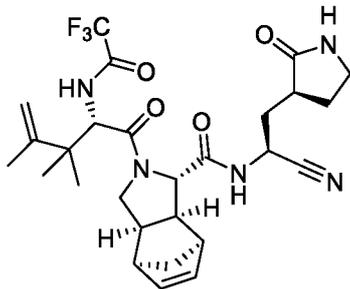
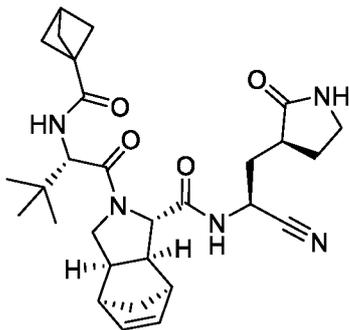
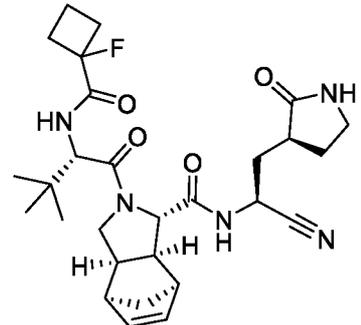
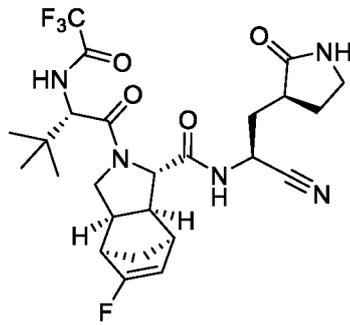
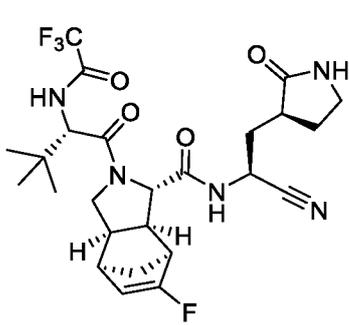


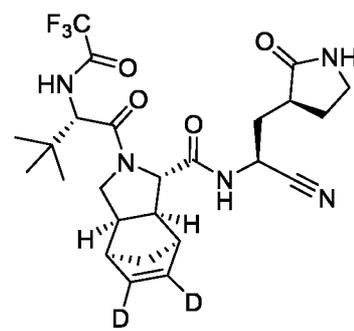
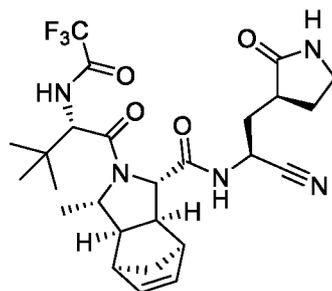
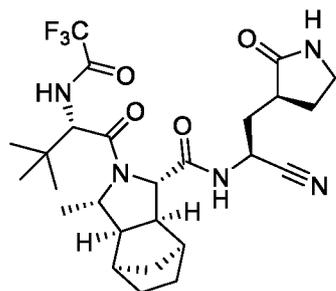
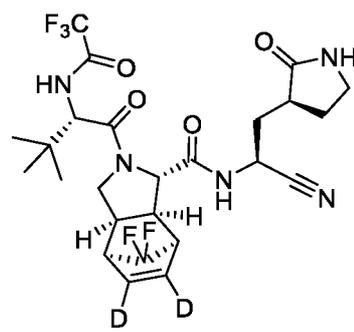
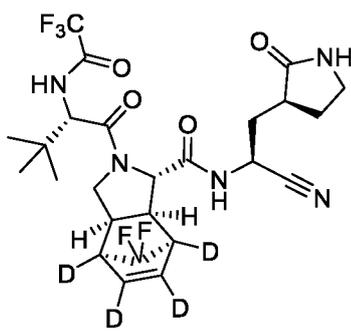
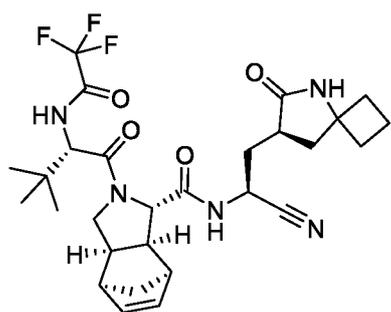
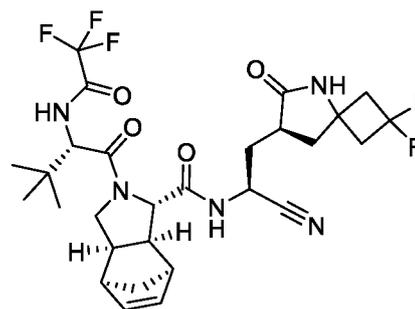
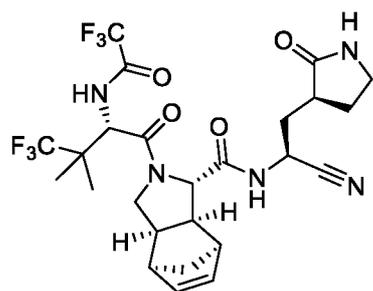
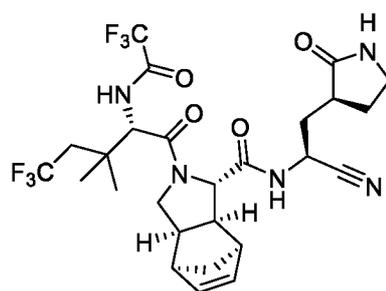
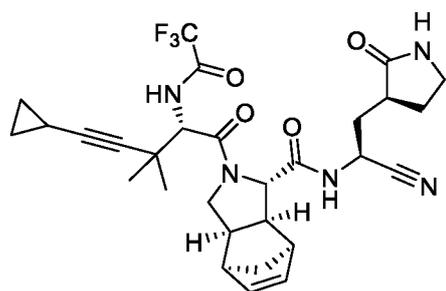


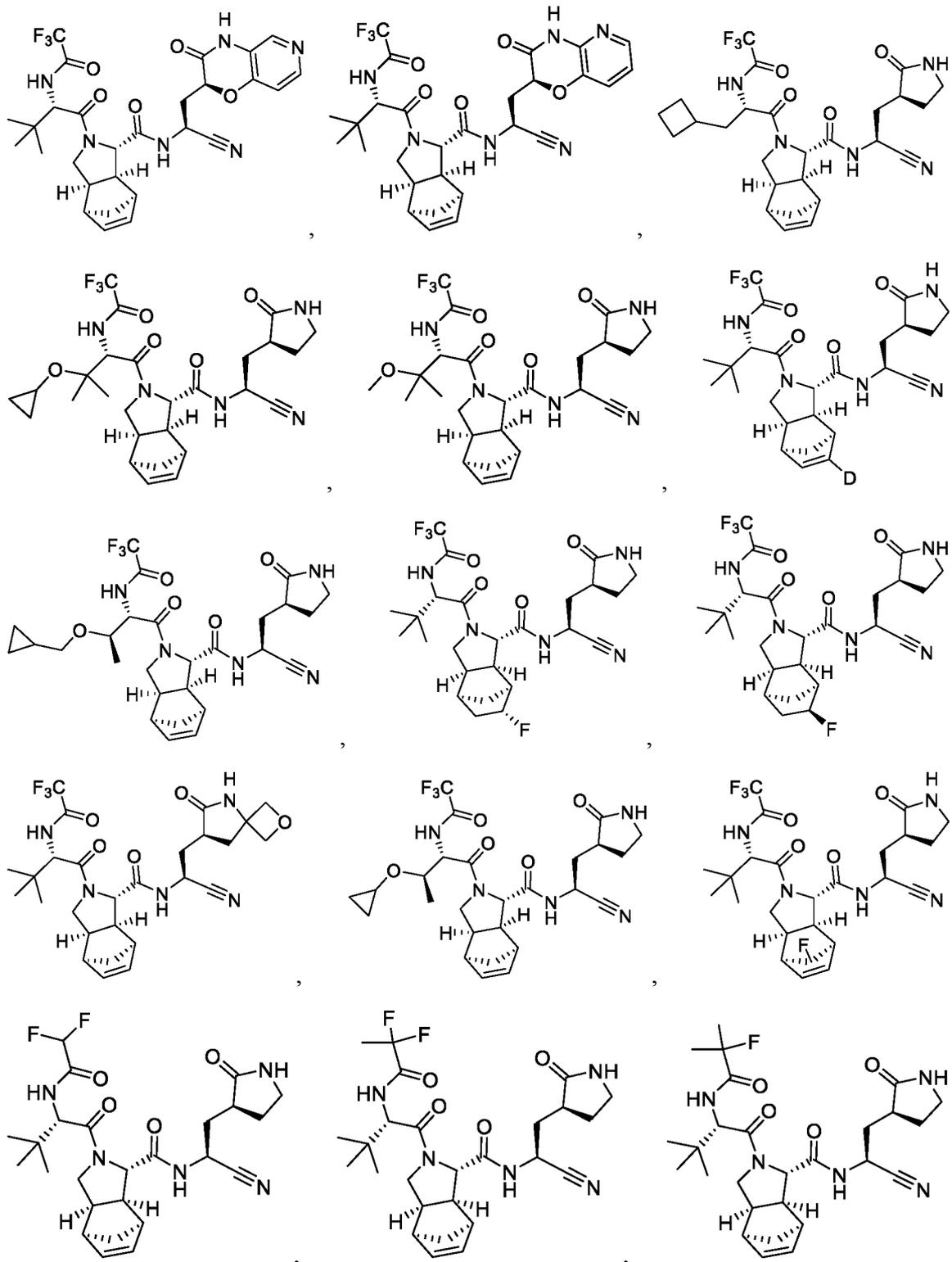


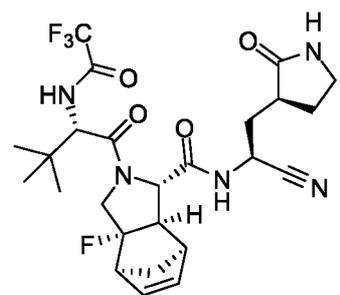
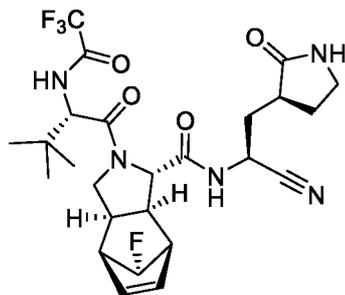
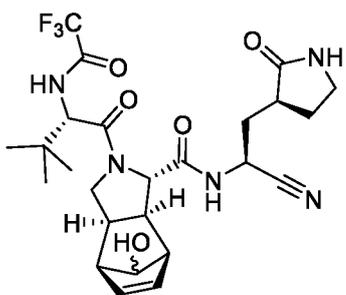
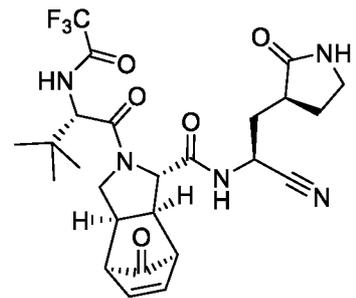
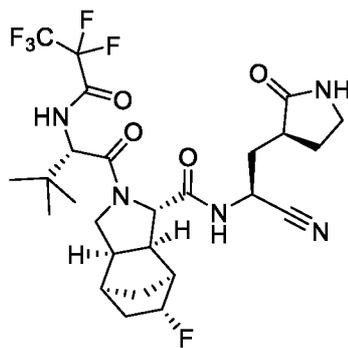
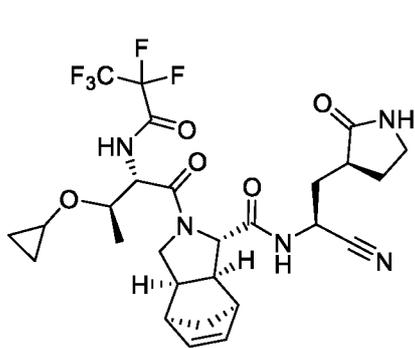
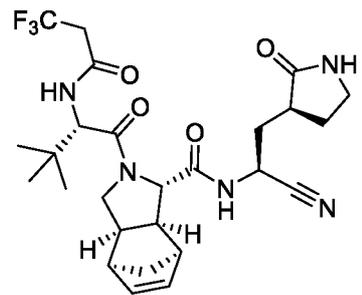
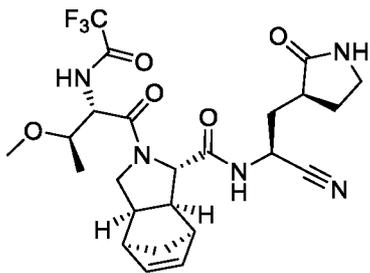
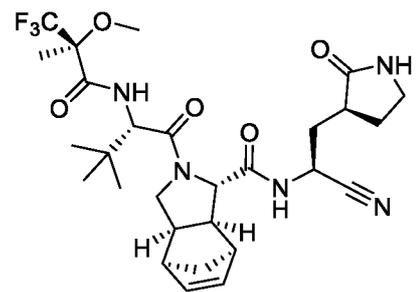
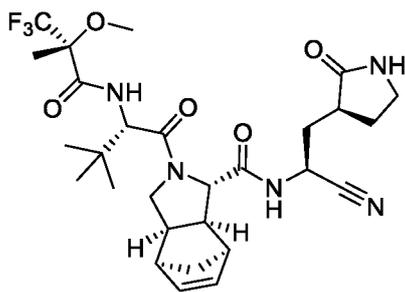
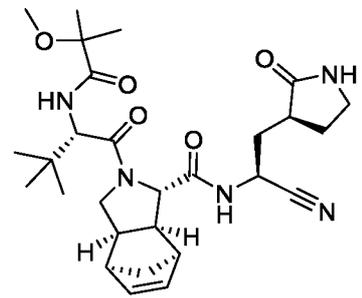
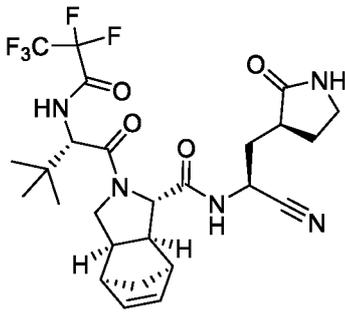
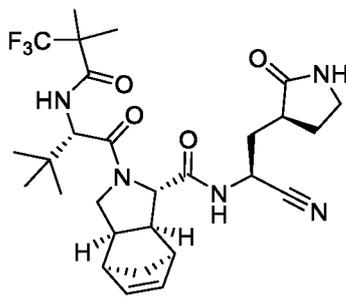


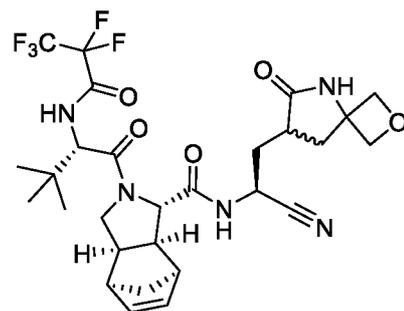
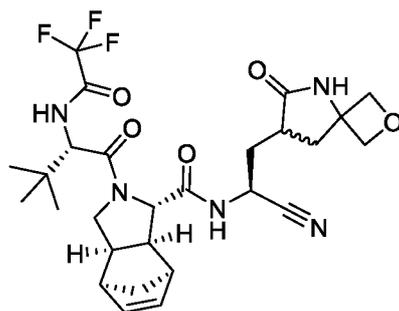
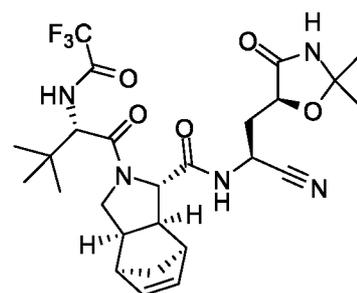
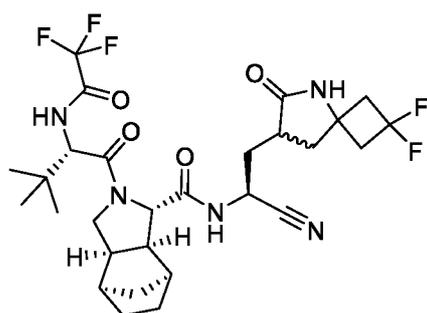
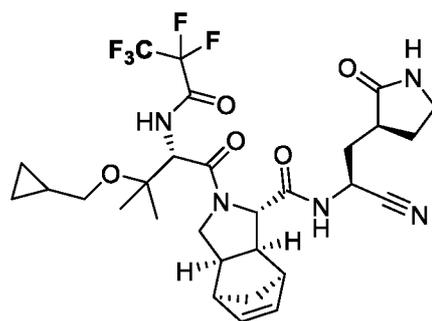
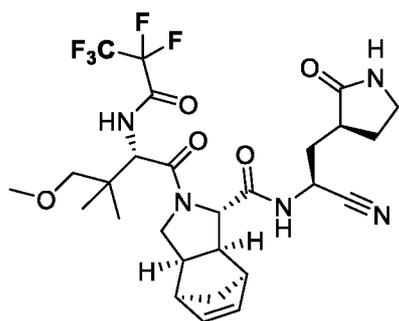
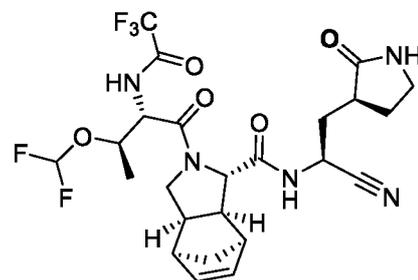
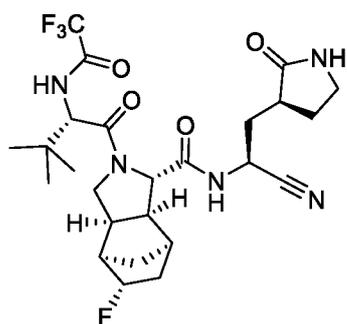


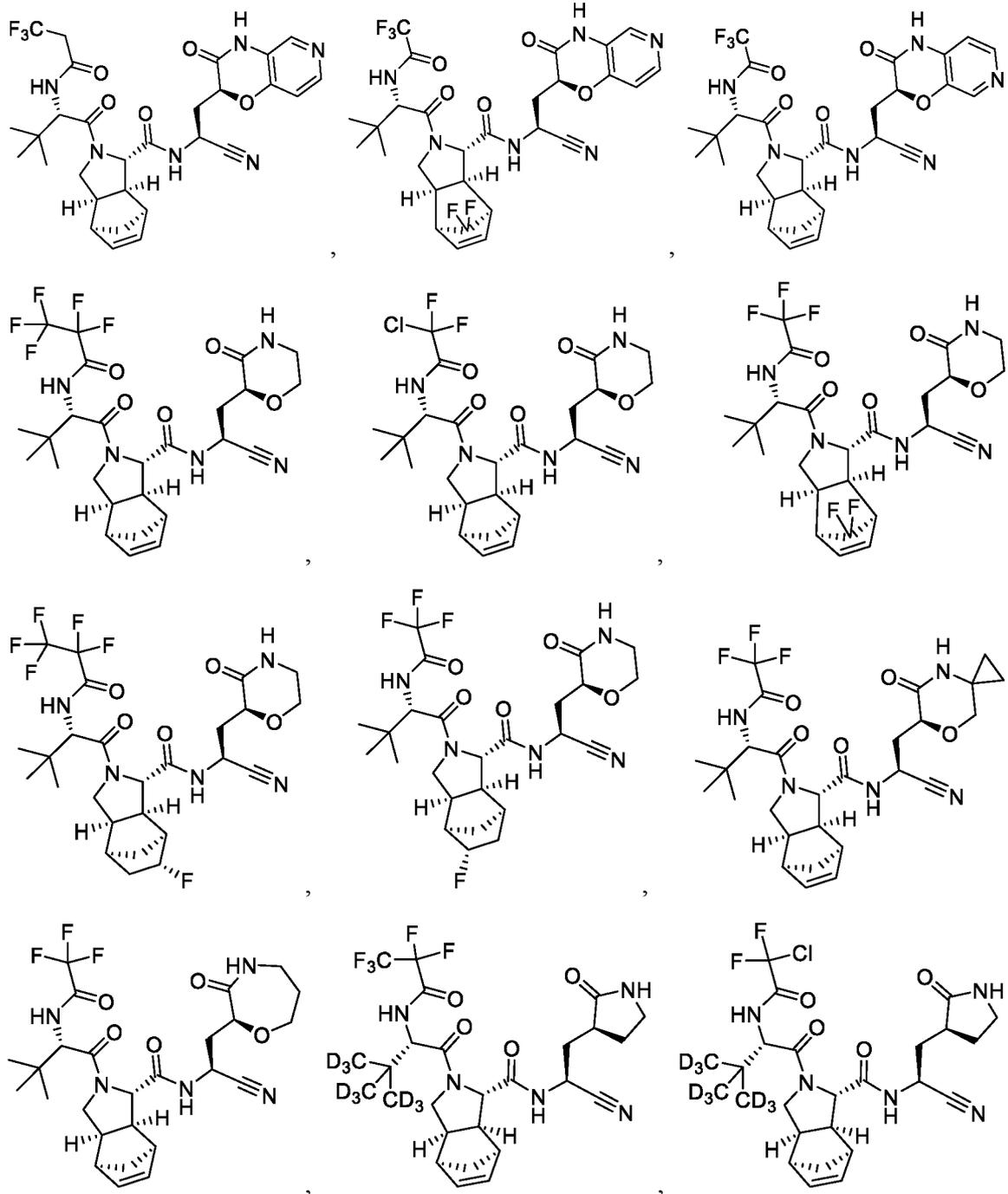


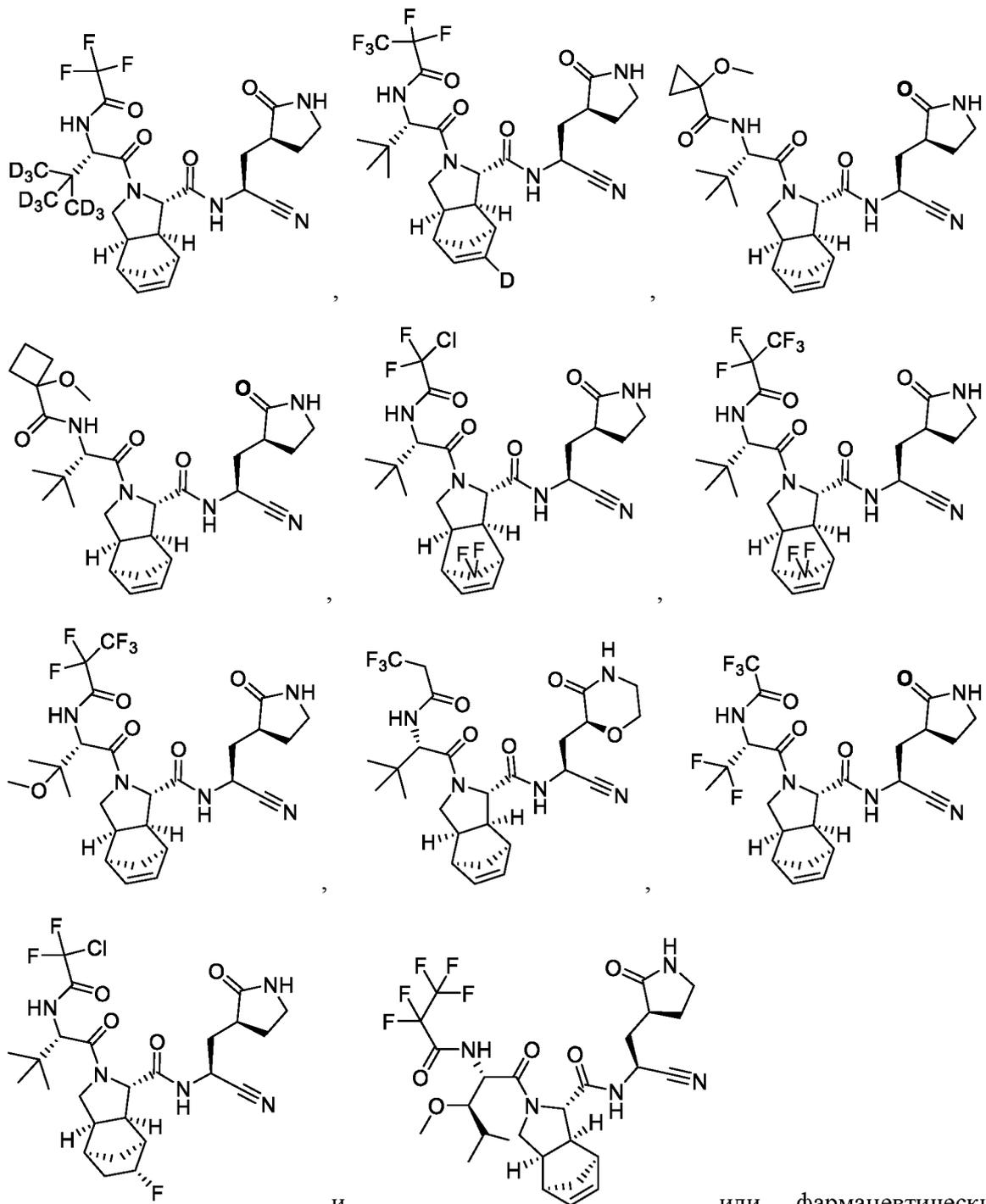






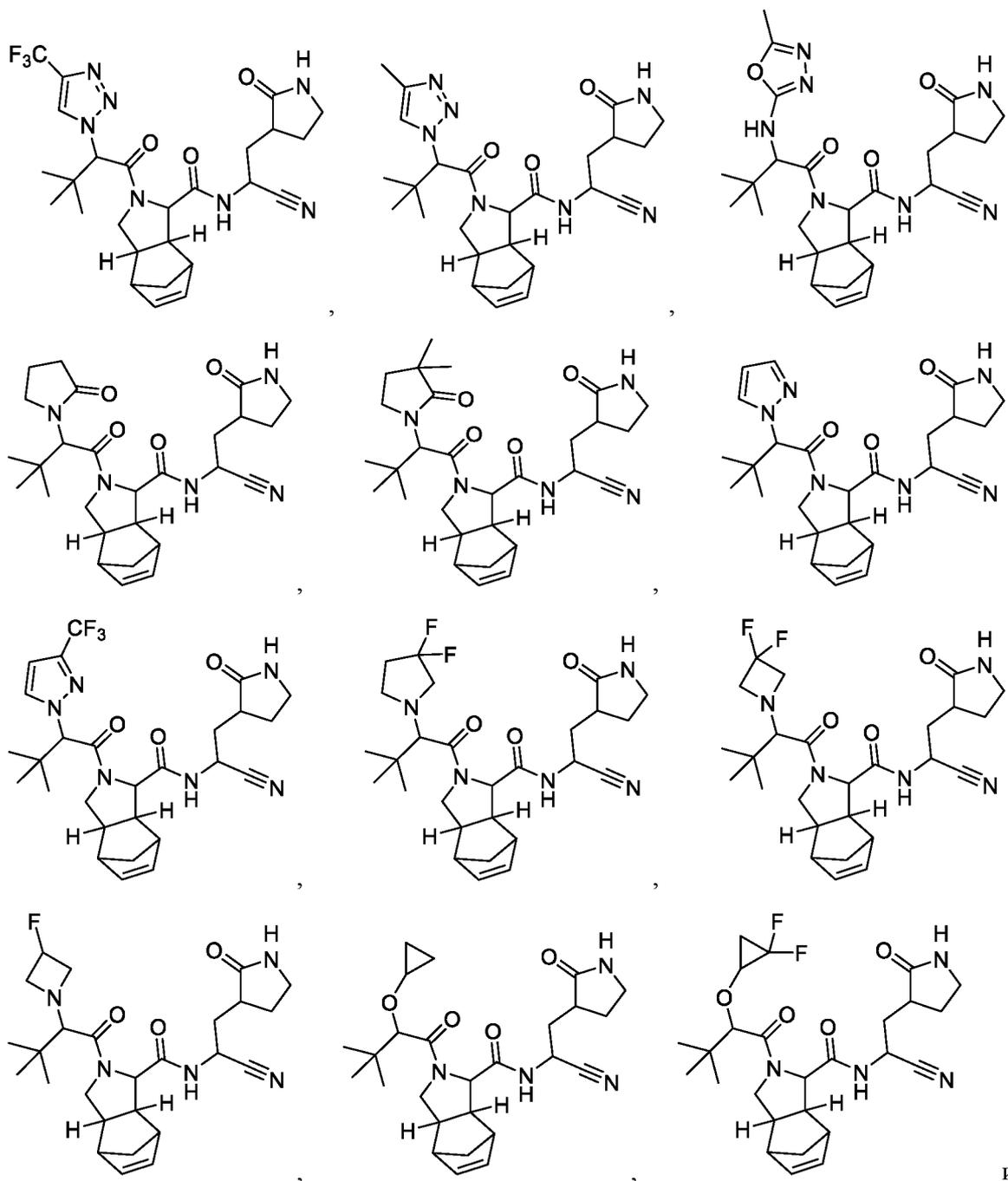




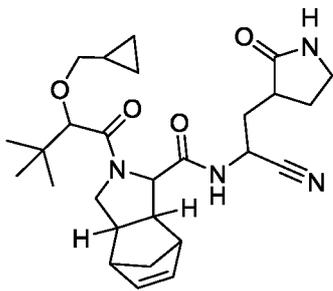


приемлемая соль любого из вышеуказанных.

97. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

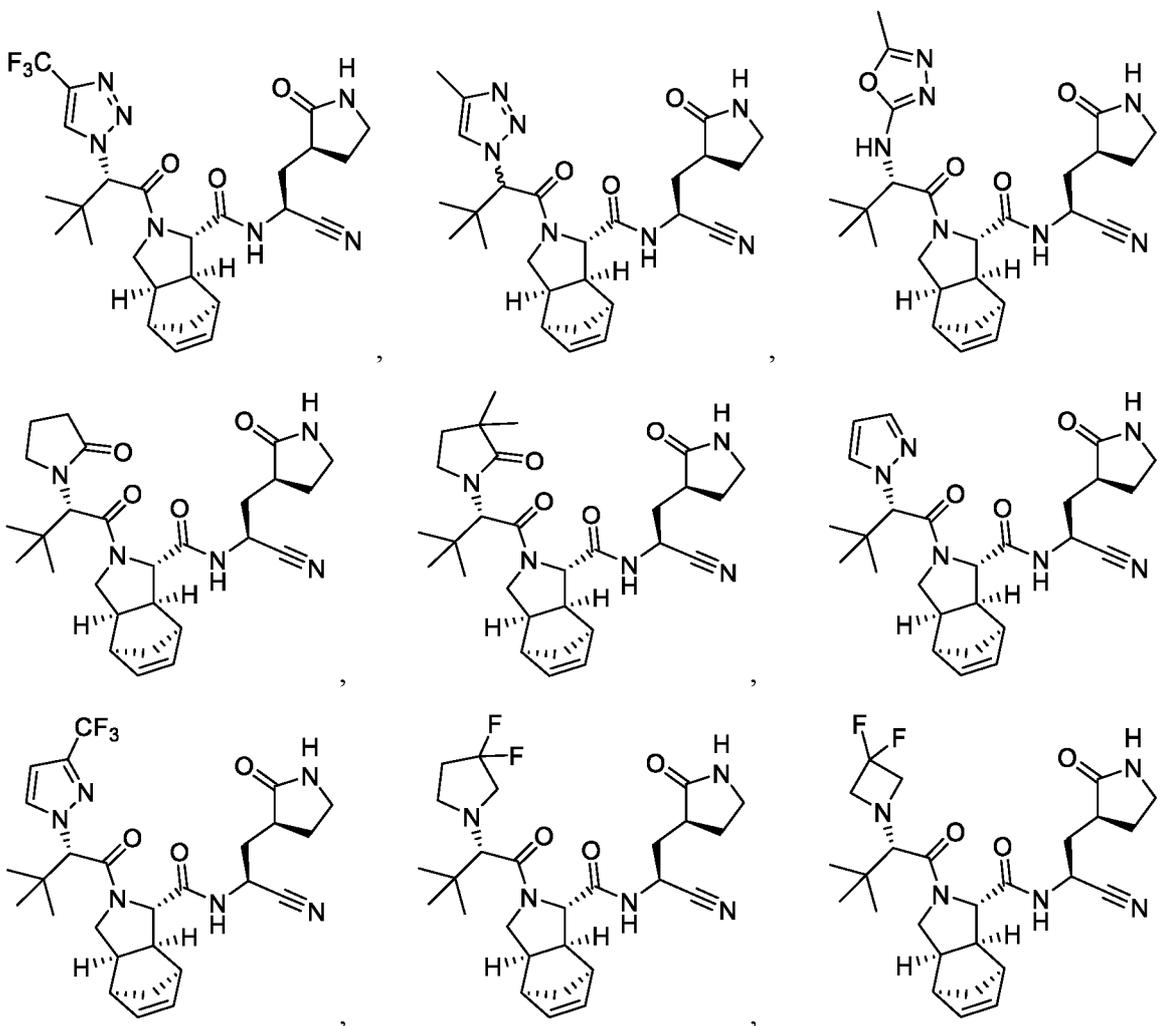


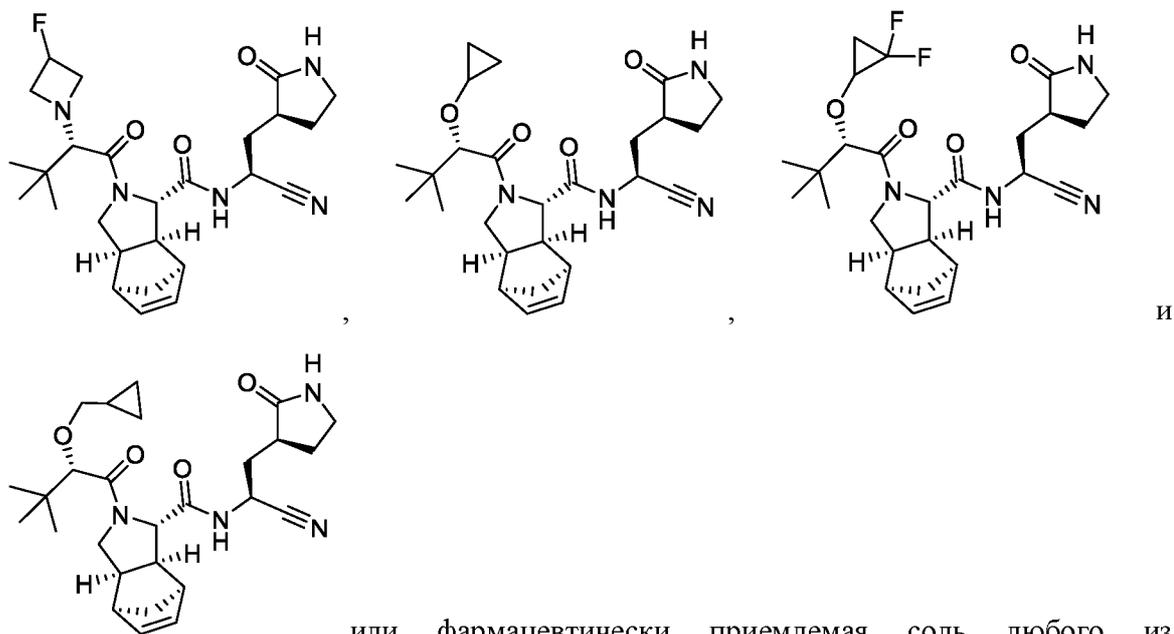
и



или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных.

98. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:





или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных.

99. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли и эксципиент.

100. Применение соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения коронавирусной инфекции.

101. Применение по п. 101, дополнительно включающее применение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), антикоагулянта, противовоспалительного средства, блокатора рецепторов ангиотензина (ARB), антистрептолизина O (ASO), плазмы выздоравливающих от Covid-19, ингибитора проникновения, антагониста H₂-помпы, H-проводящего канала, ингибитора протеазы ВИЧ, ингибитора HMG-CoA редуктазы, иммуноглобулина, иммуносупрессора, иммунотерапевтического агента, ингибитора нейраминидазы, нуклеозидного ингибитора, нуклеозид-аналогового ингибитора, ингибитора полимеразы, ингибитора протеазы, миРНК, статина, тканевого активатора плазминогена, антибиотика, противомикробного средства и вакцины.

102. Применение по п. 102, причем дополнительный агент выбран из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, анакинры, азитромицина, балоксавира,

барицитиниба, хлорохина фосфата, колхицина, кортикостероида, эпопростенола, фамотидина, фавипиравира, IGIV, интерферона, IVIG, ивермектина, γ -глобулина, лопинавира, метилпреднизолона, никлозамида, молнупиравира (МК-4482 или EIDD-2801), нитазоксанида, оксида азота, осельтамивира, перамивира, RANTES, рибавирина, ремдесивира, руксолитиниба, сарилумаба, силтуксимаба, сиролимуса, статина, такролимуса, тоцилизумаба, умифеновира, занамивира, касиривимаба, имдевимаба, бамланивимаба, этесевимаба и АТ-527.

103. Применение по любому из пп. 101–103, причем коронавирус представляет собой β -коронавирус.

104. Применение по любому из пп. 101–103, причем коронавирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)-CoV и SARS-CoV-2.

105. Применение соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения пикорнавирусной инфекции.

106. Применение по п. 106, причем пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию.

107. Применение соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения норовирусной инфекции.

108. Соединение по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении коронавирусной инфекции.

109. Соединение по п. 109, которое используют в комбинации с дополнительными агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибитора ACE, антикоагулянта, противовоспалительного средства, ARB, ASO, плазмы выздоравливающих от Covid-19, ингибитора проникновения, антагониста H_2 -помпы, H -проводящего канала, ингибитора протеазы ВИЧ, ингибитора HMG-CoA редуктазы, иммуноглобулина, иммуносупрессора, иммунотерапевтического агента, ингибитора нейраминидазы, нуклеозидного ингибитора, нуклеозид-аналогового ингибитора, ингибитора полимеразы, ингибитора протеазы, мПНК, статина, тканевого активатора

плазминогена, антибиотика, противомикробного средства и вакцины.

110. Соединение по п. 110, причем дополнительный агент выбран из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, анакинры, азитромицина, балоксавира, барицитиниба, хлорохина фосфата, колхицина, кортикостероида, эпопростенола, фамотидина, фавипиравира, IGIV, интерферона, IVIG, ивермектина, γ -глобулина, лопинавира, метилпреднизолона, молнупиравира (МК-4482 или EIDD-2801), никлозамида, нитазоксанида, оксида азота, осельтамивира, перамивира, RANTES, рибавирина, ремдесивира, руксолитиниба, сарилумаба, силтуксимаба, сиролимуса, статина, такролимуса, тоцилизумаба, умифеновира, занамивира, касиривимаба, имдевимаба, бамланивимаба, этесевимаба и АТ-527.

111. Соединение по любому из пп. 109–111, причем коронавирус представляет собой β -коронавирус.

112. Соединение по любому из пп. 109–111, причем коронавирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)-CoV и SARS-CoV-2.

113. Соединение по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении пикорнавирусной инфекции.

114. Соединение по п. 114, причем пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию.

115. Соединение по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении норовирусной инфекции.

116. Способ лечения коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли.

117. Способ по п. 117, дополнительно включающий введение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора ACE, антикоагулянта, противовоспалительного средства, ARB, ASO, плазмы выздоравливающих от Covid-19, ингибитора проникновения, антагониста H_2 -помпы, H -проводящего канала, ингибитора протеазы ВИЧ, ингибитора HMG-CoA редуктазы, иммуноглобулина, иммуносупрессора, иммунотерапевтического агента, ингибитора

нейраминидазы, нуклеозидного ингибитора, нуклеозид-аналогового ингибитора, ингибитора полимеразы, ингибитора протеазы, миРНК, статина, тканевого активатора плазминогена, антибиотика, противомикробного средства и вакцины.

118. Способ по п. 118, причем дополнительный агент выбран из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, анакинры, азитромицина, балоксавира, барицитиниба, хлорохина фосфата, колхицина, кортикостероида, эпопростенола, фамотидина, фавипиравира, IGIV, интерферона, IVIG, ивермектина, γ -глобулина, лопинавира, метилпреднизолона, молнупиравира (МК-4482 или EIDD-2801), никлозамида, нитазоксанида, оксида азота, осельтамивира, перамивира, RANTES, рибавирина, ремдесивира, руксолитиниба, сарилумаба, силтуксимаба, сиролимуса, статина, такролимуса, тоцилизумаба, умифеновира, занамивира, касиривимаба, имдевимаба, бамланивимаба, этесевимаба и AT-527.

119. Способ по любому из пп. 117–119, причем коронавирус представляет собой β -коронавирус.

120. Способ по любому из пп. 117–119, причем коронавирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)-CoV и SARS-CoV-2.

121. Способ лечения пикорнавирусной инфекции у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли.

122. Способ по п. 122, причем пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию.

123. Способ лечения норовирусной инфекции у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли.

124. Применение по любому из пп. 101–108, соединение по любому из пп. 109–116 или способ по любому из пп. 117–124, причем субъект представляет собой человека.

125. Применение, соединение или способ по п. 125, причем возраст субъекта составляет 60 лет или старше.

126. Применение, соединение или способ по п. 125, причем субъект

представляет собой примата, не являющегося человеком.

127. Применение, соединение или способ по п. 125, причем субъект представляет собой кошку.

128. Применение, соединение или способ по п. 123, причем субъект представляет собой верблюда.

129. Применение по любому из пп. 101–108, соединение по любому из пп. 109–116 или способ по любому из пп. 117–124, причем коронавирус вызывает один или более симптомов, выбранных из группы, состоящей из кашля, боли в горле, насморка, чихания, головной боли, высокой температуры, одышки, миалгии, боли в животе, усталости, затруднения дыхания, устойчивой боли или сдавливания в груди, сложностей с пробуждением, потери обоняния и вкуса, болей в мышцах и суставах, озноба, тошноты или рвоты, заложенности носа, диареи, кровохаркания, гиперемии конъюнктивы, образования мокроты, стеснения в груди и учащенного сердцебиения.

130. Применение по любому из пп. 101–108, соединение по любому из пп. 109–116 или способ по любому из пп. 117–124, причем коронавирус вызывает осложнение, выбранное из группы, состоящей из синусита, отита среднего уха, пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, перикардита и почечной недостаточности.

131. Применение по любому из пп. 101–108, соединение по любому из пп. 109–116 или способ по любому из пп. 117–124, причем соединение вводят внутривенно, подкожно, перорально или посредством ингаляции.

132. Применение по п. 103, соединение по п. 111 или способ по п. 119, причем интерферон выбран из группы, состоящей из рекомбинантного интерферона альфа 2b, IFN- α и PEG-IFN- α -2a.

133. Способ ингибирования протеазы коронавируса, включающий приведение клетки, инфицированной коронавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемая соль избирательно ингибирует протеазу коронавируса по сравнению с протеазой организма-хозяина.

134. Способ по п. 134, в котором соединение формулы (I) избирательно

ингибирует протеазу коронавируса по сравнению с протеазой организма-хозяина, выбранной из группы, состоящей из катепсина L, катепсина В, катепсина D, катепсина К, лейкоцитарной эластазы, химотрипсина, трипсина, тромбина, пепсина, каспазы 2, эластазы и кальпаина.

135. Способ по п. 134 или 135, причем протеаза организма-хозяина выбрана из катепсина L и катепсина В.

136. Способ по любому из пп. 134–136, причем «избирательно» представляет собой «> 2-кратно».